

TESIS / 2600

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**1995**

**ESTUDIO DE LA UTILIDAD  
DEL ACLARAMIENTO DE LIDOCAINA  
(TEST DEL MEGX) EN PACIENTES  
CON TRASPLANTE HEPATICO**

**TESIS DOCTORAL**

**Doctorando**

**ANTONIO RAMOS MARTINEZ**

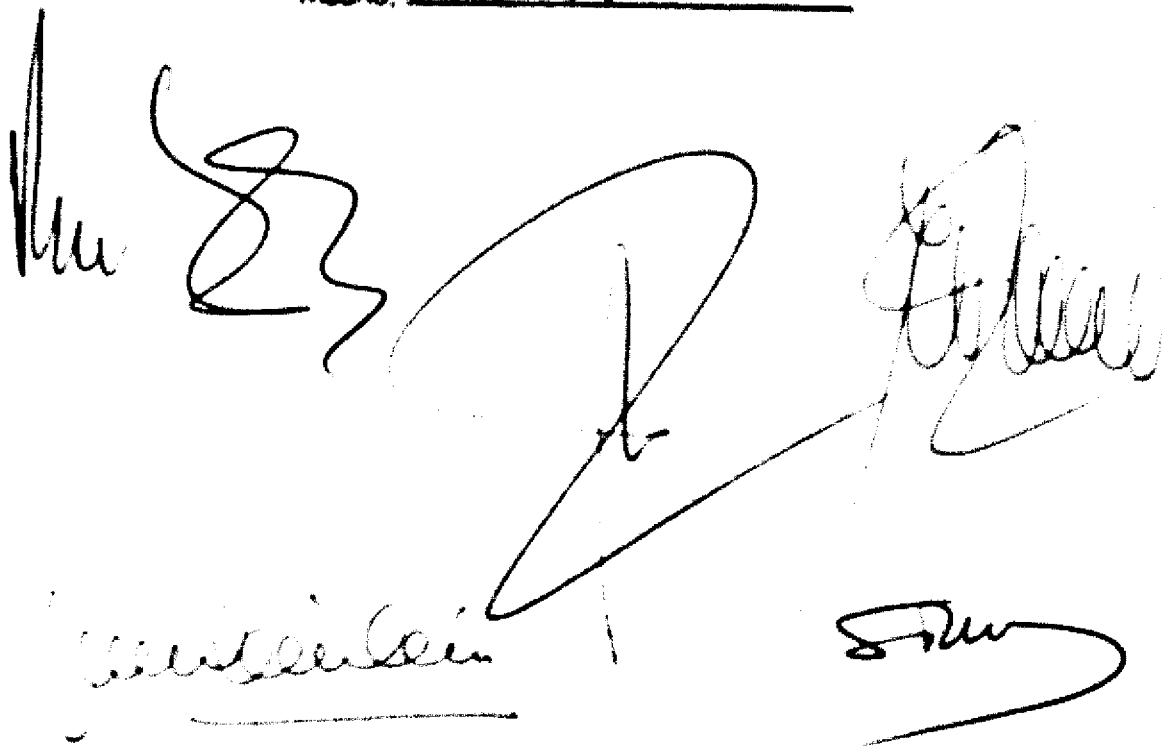
**DIRECTOR**

**DR. D. VALENTIN CUERVAS-MONS MARTINEZ**

Reg. F.M. 13399.

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la  
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral  
con la censura de Apda como la de por insano de

Madrid, 9.6.95

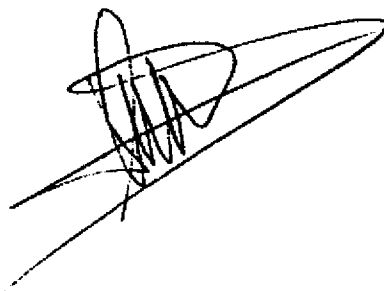


**Dr. D. VALENTIN CUERVAS-MONS MARTINEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID, Y JEFE ADJUNTO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA III DE LA CLINICA PUERTA DE HIERRO.**

**CERTIFICO:**

Que la presente Tesis Doctoral "ESTUDIO DE LA UTILIDAD DEL ACLARAMIENTO DE LIDOCAINA (Test de MEGX) EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPATICO", elaborada por D. Antonio Ramos Martínez ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos necesarios para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste expido el presente certificado en Madrid a catorce de marzo de mil novecientos noventa y cinco.



**Fdo.: Dr. Valentín Cuervas-Mons Martínez.**

A mi mujer, Selén  
y a mi hijo, Paco.

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi gratitud a una serie de personas sin cuya generosa colaboración este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo:

En primer lugar destacar mi inmensa gratitud hacia el Dr. D. Valentín Cuervas-Mons Martínez, director de esta Tesis, por las horas de trabajo dedicadas, así como por el aliento y sabios consejos recibidos.

A la Dra. Doña María Luisa Torres y al resto del personal del laboratorio de Nefrología de Clínica Puerta de Hierro por su colaboración en la obtención de los resultados del Test del Megx.

A la Dra. Doña Isabel Millán del Servicio de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro por su valiosa ayuda en el procesamiento y análisis de los datos sobre los que he desarrollado esta Tesis Doctoral.

Al equipo médico y de enfermería de la Unidad de Trasplante Hepático de la Clínica Puerta de Hierro por su cooperación en la recogida de los datos para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros de los Servicios de Medicina Interna III (Dr. Barbadillo) y de Medicina Preventiva (Dr. García Páez) por la comprensión y apoyo recibido en todo momento.

A Doña María del Mar López por la colaboración prestada.

Y en general a todos cuantos, de alguna manera, han contribuido a la elaboración y finalización de este trabajo.

A todos, gracias.

## ABREVIATURAS

Ag: Antígeno

AP: Actividad de protrombina

ALAT: Alaninaaminotransferasa

ASAT: Aspartatoaminotransferasa

CBP: Cirrosis biliar primaria

CMV: Citomegalovirus

Cols: Colaboradores

CyA: Ciclosporina A

DNA: Acido desoxirribonucleico

FA: Fosfatasa alcalina

FPI: Fallo primario del injerto

GGT: Gammaglutariltranspeptidasa

HCC: Hepatopatía crónica colestásica

HCP: Hepatopatía crónica parenquimatosa

HLA: Sistema antigénico de histocompatibilidad

Hrr: Hemorragia

HTP: Hipertensión portal

Igs: Inmunoglobulinas

IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave

IV: Intravenoso/a

NS: No significativo

OR: Razón de desigualdad

PFH: Pruebas de función hepática

postTH: Postrasplante hepático

RA: Rechazo agudo del injerto

TA: Transaminasas

TH: Trasplante hepático

TVP: Trombosis de la vena porta

## **INDICE**



## INDICE GENERAL

	<u>Pag</u>
I.- INTRODUCCION.....	1
1.- Generalidades del trasplante hepático	
ortotópico.....	2
1.1.- El trasplante hepático. Estado actual.....	2
1.2.- Pérdida del injerto.....	4
1.2.a.- Fallo primario del injerto.....	5
1.2.b.- Hemorragia intraabdominal postoperatoria.....	6
1.2.c.- Trombosis de la arteria hepática.....	7
1.2.d.- Trombosis de la vena porta.....	8
1.2.e.- Complicaciones del tracto biliar.....	9
1.2.f.- Infección en los pacientes	
trasplante hepático.....	9
1.2.g.- Hepatitis inducida por drogas.....	12
1.3.- Rechazo del injerto.....	13
1.4.- Supervivencia del paciente.....	15
2.- Estado actual de la valoración del riesgo	
quirúrgico y del diagnóstico precoz del	
rechazo del injerto.....	18
2.1.- Valoración pretrasplante del riesgo	
quirúrgico de los pacientes sometidos	
a trasplante hepático.....	18
2.2.- Diagnóstico precoz de los episodios	
de rechazo agudo del injerto.....	19
3.- Métodos adecuados para la evaluación global	
de la función hepática.....	20

3.1.- Prueba del MEGX.....	20
3.1.a.- La lidocaína y su farmacocinética.....	20
3.1.b.- Medición del MEGX.....	22
3.1.c.- La prueba del MEGX en animales de experimentación.....	23
3.1.d.- Aplicaciones del test del MEGX en la práctica.....	24
3.2.- Otros métodos para la evaluación del funcionalismohepático.....	26
II.- HIPOTESIS DE TRABAJO.....	28
III.-OBJETIVOS.....	30
IV.- MATERIAL Y METODOS.....	31
1.-Pacientes.....	32
1.1.- Criterios de inclusión para trasplante hepático.....	32
1.2.- Contraindicaciones del trasplante hepático.....	35
2.- Criterios de selección del donante.....	36
3.- Técnica quirúrgica.....	36
4.- Protocolo de inmunosupresión postrasplante.....	36
5.- Estudio del deterioro de la función delinjerto.....	37
6.- Diagnóstico y tratamiento de los episodios de rechazo del injerto.....	38
7.- Profilaxis antimicrobiana.....	39

8.- Prueba del MEGX.....	39
9.- Diseño del estudio.....	40
10.- Metodología estadística.....	47
 V.-RESULTADOS.....	 49
1.- Estudio de los factores con valor pronostico en la supervivencia precoz del paciente y del injerto.....	  50
1.1.- Estudio de los factores con valor pronóstico en la supervivencia precoz del paciente.....	  53
1.2.- Estudio de los factores con valor pronóstico en la supervivencia precoz del injerto.....	  62
2.- Estudio de la utilidad de la prueba del MEGX realizado antes del trasplante como marcador pronóstico de la supervivencia precoz del paciente.....	  70
3.- Estudio de la utilidad del test del MEGX postrasplante como marcador precoz del rechazo agudo del injerto.....	  74
4.- Estudio de la utilidad de la prueba del MEGX como marcador de la mortalidad del paciente durante el primer mes postrasplante hepático.....	  82
 VI.-DISCUSION.....	 85
1.- Estudio de supervivencia del paciente e injerto.....	86
1.1.- Estudio de la supervivencia del paciente.....	86

1.2.- Estudio de la supervivencia del injerto.....	98
2.- Prueba del MEGX pretrasplante como marcador de la supervivencia precoz del paciente.....	103
3.- Prueba del MEGX postrasplante como marcador precoz de los episodios de rechazo agudo del injerto.....	105
4.- Prueba del MEGX postrasplante como marcador de la supervivencia del paciente durante el primer mes.....	107
 VII.- CONCLUSIONES.....	 109
 VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	 112

## **1.- INTRODUCCION**

## **1. GENERALIDADES DEL TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO.**

### **1.1. El trasplante hepático. Estado actual.**

El trasplante hepático ortotópico consiste en la sustitución de un hígado enfermo por otro sano, situado en la misma localización anatómica.

El primer trasplante hepático ortotópico llevado a cabo con éxito fue realizado por el grupo de Starzl en 1963<sup>1</sup>. La mejora de la técnica quirúrgica y la introducción de la ciclosporina en 1979<sup>2</sup> han contribuido a que la supervivencia anual se incremente desde el 30-45% antes de 1980 al 70-80% en los últimos años<sup>3,4,5</sup>.

Estos buenos resultados han condicionado que el trasplante hepático, en el momento actual, haya dejado de ser una técnica experimental convirtiéndose en una opción terapéutica válida y de aplicación frecuente. El trasplante hepático es un procedimiento terapéutico eficaz para modificar la historia natural de diversas hepatopatías y metabolopatías irreversibles, habiéndose incorporado a la rutina terapéutica de un número cada vez mayor de centros hospitalarios en casi todos los países desarrollados<sup>6</sup>.

Las siguientes circunstancias han propiciado los buenos resultados que actualmente se están obteniendo con este tipo de pacientes: una selección rigurosa de los pacientes receptores, una mejor técnica quirúrgica y anestésica, unos cuidados postoperatorios más adecuados y el empleo de mejores fármacos inmunosupresores y antimicrobianos<sup>6</sup>.

Actualmente se consideran candidatos a TH los pacientes

portadores de hepatopatía que tienen un pronóstico vital estimado inferior a 12 meses<sup>5</sup>. Una política conservadora puede condicionar la muerte del paciente antes de poder recibir un TH. También puede provocar un deterioro del posible receptor que empeore su pronóstico vital.

Desde 1980 se han realizado en el mundo más de 26000 trasplantes hepáticos<sup>7,8</sup>, de ellos más de 10000 en Europa Occidental<sup>8</sup>. En España, el primer trasplante ortotópico se realizó en el hospital de Bellvitge de Barcelona, y hasta Diciembre de 1993 de han llevado a cabo 2095 trasplantes hepáticos entre los quince grupos españoles que efectúan este tratamiento<sup>9</sup>.

Una dificultad práctica importante es la discordancia entre el número de órganos disponibles y el gran número de receptores potenciales. Desde el inicio de los distintos programas de trasplante hepático en España se ha producido un incremento progresivo y continuo del número de pacientes que son estudiados como posibles candidatos para recibir un trasplante hepático<sup>10</sup>. Para intentar paliar la escasez de órganos existen grupos que está estudiando la posibilidad de llevar a cabo trasplantes hepáticos utilizando órganos de donantes con paro cardíaco<sup>11</sup>.

Dado que los recursos humanos y económicos son limitados el TH debe ofrecerse, en lo posible, a aquellos pacientes cuya supervivencia postrasplante largo plazo sea mayor<sup>12</sup>.

## 1.2. Pérdida del injerto.

La etiología de la disfunción del injerto en el postoperatorio inmediato puede ser difícil de identificar dado que muchas de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones bioquímicas en estas circunstancias son inespecíficas<sup>15</sup>. Determinadas exploraciones complementarias (serología a virus hepatotropos, colangiografía, arteriografía, etc) ayudan a conocer la causas del proceso responsable del deterioro de la función hepática<sup>16</sup>. El examen de la biopsia hepática (y su cultivo) ayuda en la identificación de procesos infecciosos, rechazo agudo del injerto y otros procesos capaces de hacer fracasar al injerto. Es recomendable su obtención precoz antes que la aplicación de algún tratamiento pudiera enmascarar el proceso<sup>17</sup>.

A pesar de un estudio completo, a veces no es posible conocer la etiología de procesos autolimitados de ictericia en pacientes trasplantados<sup>18</sup>.

En la tabla 1 figuran las causas más frecuentes de disfunción del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático.



- 
- \* Fallo primario del injerto
  - \* Trombosis arterial o venosa
  - \* Rechazo agudo del injerto
  - \* Infección
  - \* Complicaciones biliares
  - \* Toxicidad hepática causada por drogas
  - \* Hemólisis
- 

Tabla 1. Causas más frecuentes de disfunción hepática tras el trasplante hepático.

A continuación vamos a analizar de manera individualizada algunas de estas causas de pérdida del injerto.

**1.2.a. Fallo primario del injerto.** Es la complicación más devastadora de las que pueden aparecer en el período postrasplante y es ocasionada por un daño isquémico del hígado donante. Generalmente se produce por un tiempo de isquemia fría o caliente prolongado y puede ser favorecido por la inestabilidad hemodinámica o el tratamiento con drogas vasopresoras en el donante y por una preservación inadecuada<sup>15</sup>. Suele sospecharse por la presencia de flujo biliar perezoso o lento, elevación importante de las transaminasas, ictericia progresiva, coagulopatía severa, acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipoglucemia y/o encefalopatía<sup>19</sup>. La biopsia hepática suele mostrar una necrosis isquémica severa. A veces se evidencia necrosis subcapsular con buena conservación del resto del parénquima<sup>20</sup>.

Para el diagnóstico temprano se han propuesto varias pruebas, estas incluyen determinación de perfiles de aminoácidos<sup>21,22</sup>, proteína C reactiva<sup>23</sup> y actividad de la glutamil deshidrogenasa<sup>24</sup>. Ninguna de estas pruebas se emplea de modo rutinario. También se ha demostrado que en los pacientes que desarrollarán FPI no se normaliza la cifra de lactato tras la reperfusión<sup>25</sup>. La medición de los niveles de ASAT y LAP y la actividad de los factores V y VII a las 6 horas y a las 24 se correlaciona de manera aceptable con la aparición de FPI<sup>26</sup>.

Aunque recientemente ha sido comunicado que la PGE<sub>1</sub> era útil en el tratamiento del fallo primario del injerto<sup>27</sup> y que por tanto una predicción temprana del FPI facilitaría el inicio del tratamiento, se considera que el retrasplante es la única medida terapéutica aceptable en la actualidad aplicable en los casos de FPI.

**1.2.b. Hemorragia intraabdominal postoperatoria.** La hemorragia intraabdominal postoperatoria es la principal causa de hipotensión aguda e insuficiencia renal en las primeras 48 horas postrasplante. Se puede sospechar por hinchazón abdominal o por salida de sangre por los drenajes. Los signos más sensibles son la hipotensión, la taquicardia, el descenso en la saturación de O<sub>2</sub> en la sangre venosa mixta y el descenso de la hemoglobina. Si es reconocida de manera precoz puede solucionarse quirúrgicamente. Su incidencia se relaciona con el sangrado intraoperatorio y la integridad funcional del injerto tras la revascularización. Una

superficie extensa y rugosa en el peritoneo o diafragma tras la extracción del hígado primitivo del receptor favorecerá la aparición de hemorragia en sábana y propiciará una hemorragia intraabdominal postoperatoria<sup>35</sup>. En el caso de hemorragias leves pero mantenida puede producirse un hematoma perihepático que deberá drenarse precozmente para evitar la infección secundaria<sup>35</sup>.

**1.2.c. Trombosis de la arteria hepática.** Es la complicación vascular más frecuente en los pacientes con trasplante hepático. La calidad de la técnica quirúrgica aplicada es el factor que más se relaciona con su aparición<sup>28</sup>. Otras circunstancias que la favorecen son: un hematocrito elevado, un flujo arterial escaso, una infección moderada o severa y la aparición de rechazo del injerto<sup>29</sup>. La trombosis de la arteria hepática cursa de manera asintomática en el 30% de los casos(30) y puede favorecer la aparición de FPI, infarto hepático séptico, bacteriemia, absceso hepático, ruptura de la vía biliar, fístula biliar, formación de biloma intrahepático, estenosis biliar intrahepática múltiple<sup>31,32</sup>. En los adultos su aparición se ha relacionado con la reconstrucción inadecuada de la arteria hepática, daño de la íntima o compresión de la misma por un hematoma próximo. Cuando tiene manifestaciones clínicas el cuadro es más leve que el correspondiente al FPI<sup>33</sup>. Cursa con fiebre, escalofríos y moderada elevación de las TA tras una aceptable función inicial del injerto tras el trasplante hepático. Se puede manifestar como necrosis fulminante del injerto: También

puede ocurrir retraso en el drenaje biliar por isquemia con disrrupción de la anastomosis biliar (colédoco-colédoco o colédoco-yeyunal), ocasionando peritonitis biliar, colecciones biliares infrahepáticas, salida de bilis por las drenajes abdominales y bacteriemia recurrente debido a una disminución de la capacidad fagocítica hepática secundaria a la isquemia. Si la trombosis es parcial puede ocasionar necrosis regional del injerto con riesgo de formación de abscesos<sup>34</sup>.

**1.2.d. Trombosis de la vena porta.** Normalmente es el resultado de errores técnicos o de problemas con la anastomosis de la vena porta<sup>35</sup>. Una TVP preexistente debe ser corregida antes de la realizar la anastomosis de la vena porta. Su aparición es sugerida por hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas, ascitis intratable o una elevación inexplicada del tiempo de protrombina<sup>36</sup>. Su gravedad está relacionada con el momento postrasplante en que aparece. En el período postrasplante inmediato se asemeja a una trombosis de la arteria hepática en cuanto a gravedad. Los pacientes con hipertensión portal previa a la trombosis de la porta generalmente no desarrollan ascitis, ni edema o ileo intestinal. En las circunstancias en las que existan dudas diagnóstica tras la realización de la arteriografía hay que realizar una portografía transhepática<sup>15</sup>. El tratamiento consiste en la trombectomía y la reparación vascular mediante resección y anastomosis o mediante interposición de un injerto. La TVP precoz usualmente requiere retrasplante, pero

algunos pacientes han evolucionado favorablemente con la reconstrucción de la vena porta<sup>37,38</sup>.

**1.2.e. Complicaciones del tracto biliar.** La obstrucción tardía de la vía biliar se produce en un 10-15% de los casos. Según las características del caso se puede emplear la reparación de la vía biliar con radiología intervencionista, reconstrucción quirúrgica de la misma o retrasplantar al paciente<sup>39</sup>. La fuga biliar suele aparecer durante la 3 primeras semanas del período postrasplante, y si es de escasa magnitud suele ser asintomática pudiendo ser retenida por el tejido fibroso perifistular. Se puede diagnosticar mediante por colangiografía a través del tubo en T, ecografía abdominal o mediante pruebas isotópicas que muestren la vía biliar. Las fugas no localizadas pueden causar peritonitis biliar. La fuga se debe sospechar en los casos en los que se obtenga bilis en los drenajes abdominales o en los que se evidencie un aumento significativo de la colemia. Determinados casos de estenosis biliar pueden simular rechazo agudo del injerto y ser inapropiadamente tratada con inmunosupresores; también puede provocar una colangitis bacteriana.

**1.2.f. Infección en los pacientes con trasplante hepático.** Los factores que determinan la incidencia y gravedad de la infección en los pacientes sometidos a trasplante hepático son<sup>40</sup>:

1) La condición general del paciente y del órgano trasplantado. Los pacientes portadores de hepatopatías presentan más riesgo de desarrollar procesos infecciosos que los portadores de otras enfermedades. Es imprescindible que en el momento del trasplante no exista ningún tipo de infección. Del mismo modo, el órgano trasplantado puede ser origen de procesos infecciosos. Esto puede ocurrir fundamentalmente por presentar el órgano trasplantado una infección por virus hepatotrope (virus de la hepatitis B, CMV o VIH) o por la participación del mismo de una sepsis generalizada en el donante (generalmente bacteriana o fúngica).

2). La calidad de la técnica quirúrgica aplicada. Las colecciones intraabdominales, de sangre o bilis, facilitan el crecimiento de determinados microorganismos favoreciendo la infección.

3). El tratamiento inmunosupresor. Los fármacos utilizados como tratamiento o profilaxis de los episodios de rechazo del injerto aumentan el riesgo de infección.

4). El estado de inmunodepresión global. Esta determinado, además de por el tratamiento inmunosupresor, por la coexistencia de infecciones víricas, trastornos metabólicos (uremia, hiperglucemia), neutropenia, empleo de técnicas invasivas (catéter central, etc).

5). El ambiente hospitalario, finalmente, favorece la infección al exponer al paciente trasplantado a unos gérmenes con elevado índice de resistencias antimicrobianas que dificultan considerablemente su tratamiento.

Como hemos destacado con anterioridad la infección es la principal causa de muerte en pacientes con trasplante hepático. Las infecciones más frecuentes tras el trasplante hepático son las siguientes: neumonías, abscesos intraabdominales, peritonitis, infección del injerto y sepsis generalizada. Actualmente la mayor parte de las sepsis se relacionan con la presencia de catéteres y muy frecuentemente están causadas por estafilococos coagulasa negativo.

Las infecciones por hongos son más frecuentes en los trasplantados hepáticos que en pacientes sometidos a otros tipo de trasplante de órganos sólidos<sup>42</sup>. La incidencia de este tipo de infecciones en este tipo de pacientes puede llegar a ser del 30% . Los factores predisponentes para el desarrollo de micosis profunda son el uso preoperatorio de esteroides y antibióticos, la duración prolongada de la cirugía trasplantadora, el empleo de antibióticos en el período postrasplante y el tratamiento inmunosupresor en los episodios de rechazo del rechazo. La mortalidad de los pacientes con micosis profunda es del 66% y la de los pacientes que no desarrollan este tipo de infecciones es del 8%<sup>43</sup>.

Los virus que con mayor frecuencia afectan a los trasplantados hepáticos durante el postoperatorio son el HSV y el CMV. Este último puede cultivarse de muestras de esputo u orina en pacientes que no presentan infección clínicamente relevante. Cuando produce hepatitis por CMV, ésta suele mejorar al disminuir la inmunosupresión. Cuando causa neumonitis, ésta suele ser fatal. La queratoconjuntivitis,

la estomatitis y las úlceras genitales evolucionan favorablemente mientras que la neumonitis tienen un ominoso pronóstico<sup>28</sup>.

La hepatitis viral es la causa infecciosa más común de disfunción del injerto<sup>40</sup>. Los agentes más frecuentemente implicados son el CMV (habitualmente se observan cuerpos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos en el tejido hepático obtenido mediante biopsia) y el HSV. Ambas pueden desarrollarse a partir de infección primaria o por reactivación de una infección pretrasplante. La hepatitis por HSV condiciona un peor pronóstico<sup>40</sup>. Histológicamente, la disfunción del injerto por hepatitis evidencia lesiones en el lobulillo hepático mientras que en el rechazo la reacción inflamatoria se localiza en el espacio porta. En la biopsia se pueden detectar antígenos y DNA virales mediante técnicas de inmunohistoquímica<sup>41</sup>.

La disfunción del injerto por el virus B no suele ocurrir durante los 2 primeros meses postrasplante. La presencia de Ag e de la hepatitis B no influye en la probabilidad de reinfección<sup>28</sup>.

**1.2.g. Hepatitis inducida por drogas.** Entre las drogas que producen hepatitis destaca la azatioprina. Este fármaco produce colestasis intrahepática con necrosis hepatocelular. Otra droga hepatotóxica comúnmente empleada en pacientes con trasplante hepático es la CyA. La histopatología que produce este fármaco no está claramente definida. La isquemia hepática perioperatoria puede favorecer la hepatotoxicidad



por CyA. Esta hepatotoxicidad es menor si se disminuye la dosis hasta el límite inferior del rango terapéutico (200 ng/ml aproximadamente)<sup>44</sup>.

### 1.3. Rechazo del injerto.

El rechazo agudo del injerto es una complicación frecuente en los pacientes con trasplante hepático. Su incidencia varía entre el 26% y el 77% de los casos (45). Puede aparecer tan pronto como al tercer día postrasplante. Lo más frecuente es que el rechazo agudo aparezca entre la segunda y tercera semana postrasplante. A continuación se enumeran las alteraciones histopatológicas que lo caracterizan:

- 1) Infiltrado inflamatorio mixto predominantemente linfocitario.
- 2) Daño epitelial biliar.
- 3) Daño epitelial de las venas de los espacios porta o de la vena centrolobulillar con infiltrado linfocitario (endotelitis).

Estos hallazgos desaparecen (especialmente la endotelitis) tras el inicio del tratamiento específico. La presencia de endotelitis es el signo más específico del rechazo agudo del injerto<sup>47,48</sup>. La intensidad del daño de los conductos biliares condiciona de modo significativo el pronóstico. Cuando existe afectación importante de los conductos biliares se puede desarrollar el síndrome del conducto biliar evanescente. Esta es una situación

irreversible que no responde al tratamiento inmunosupresor. En las biopsias realizadas antes del desarrollo del rechazo se puede observar algún grado de colestasis que se atribuye al isquémico pretrasplante. En el 10-20% de los injertos trasplantados aparece infiltrado portal y daño biliar sin endotelitis. Según Snover y col. se debe tratar si están dañados más del 50% de los conductillos, lo cual es muy sugestivo de rechazo agudo del injerto<sup>45</sup>. Los hallazgos histológicos del rechazo del injerto pueden desaparecer en una semana, pero comúnmente queda algún grado de lesión residual, generalmente en los espacios porta o en los canalículos. Un 6% de los pacientes progresan a rechazo crónico<sup>45</sup>. Los hallazgos histopatológicos que predicen esta complicación son: arteritis linfocitaria, escasez de conductillos biliares y la isquemia centrolobulillar expresada como degeneración balonizante o necrosis centrolobulillar. Por este motivo se recomiendan biopsias seriadas durante el seguimiento de los episodios de rechazo agudo del injerto.

Una variedad de síntomas y signos clínicos suelen aparecer al desarrollarse un episodio de rechazo: fiebre, malestar general, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y ascitis. Ninguna manifestación clínica es específica del RA. Dado que el rechazo afecta a los conductos biliares los pacientes con rechazo pueden tener un débito biliar disminuido, particularmente en el postoperatorio temprano<sup>46</sup>, este hecho también es inespecífico. Algunos pacientes desarrollan encefalopatía hepática apareciendo

enlentecimiento de la actividad cerebral basal en el electroencefalograma. El rechazo agudo produce variados grados de colestasis, disminución de la capacidad sintética hepática, elevación de las enzimas de citolisis<sup>31</sup>, linfocitosis<sup>49</sup> y, a veces, eosinofilia<sup>30</sup>.

La droga más útil en la prevención del rechazo es la ciclosporina A, que suprime selectivamente y de modo reversible la actividad de los linfocitos T. Para mantener un grado de inmunosupresión adecuado la concentración plasmática de CyA debe situarse entre 200 a 300 ng/ml. Otras drogas empleadas en la profilaxis y/o tratamiento del rechazo agudo del injerto son azatioprina, prednisona, metilprednisolona y anticuerpos antilinfocíticos (poli o monoclonales). Un nuevo agente, el FK-506 inhibe la producción de linfoquinas de los linfocitos T (la interleukina 2 y otras) de manera más potente que la CsA; se ha sugerido, incluso, que puede revertir el rechazo crónico<sup>36</sup>. El FK 506 ha mostrado su eficacia revirtiendo algunos episodios de rechazo agudo que no lo hicieron con la terapia convencional<sup>36</sup>.

Si la terapéutica médica no consigue yugular el rechazo agudo es obligado la realización de retrasplante hepático.

#### **1.4. Supervivencia del paciente.**

La supervivencia actuarial de los 11.731 pacientes incluidos en el Registro Europeo de Trasplante Hepático es del 69 % al año, del 65 % a los 2 años, del 62 % a los 5 años

y del 52 % a los 8 años<sup>51</sup>. La supervivencia ha aumentado durante los últimos años. Esta mejoría se debe, fundamentalmente, a un incremento en la calidad de la cirugía aplicada y a la introducción de inmunosupresores y de antimicrobianos más eficaces y menos tóxicos<sup>52</sup>.

Entre el 80-90 % de los fallecimientos de pacientes trasplantados se producen durante los 2 primeros meses postrasplante<sup>53,13</sup>. Las causas más frecuentes de muerte son la infección, el fallo multiorgánico, los problemas técnicos y la recurrencia de la enfermedad. La importancia relativa de cada una de ellas varía a lo largo del tiempo. Así, durante la primera semana, las causas principales son el fallo primario del injerto, el fallo multiorgánico asociado a la politransfusión, los problemas técnicos y las infecciones. Durante el primer mes, la causas fundamental de muerte es la infección (50%), seguida del fallo multiorgánico<sup>8,13,14</sup>, y a partir del sexto mes, la infección, el rechazo y la recurrencia de la enfermedad. Después del primer año puede ser debido también a rechazo crónico del injerto<sup>8</sup>.

Como ha quedado patente en las líneas precedentes, la infección es la principal causa de muerte en los pacientes con trasplante hepático.

Teniendo en cuenta que aproximadamente sólo existe un donante de hígado por cada 30 pacientes receptores potenciales debemos seleccionar a los pacientes que más se pueden beneficiar del mismo; es decir, los pacientes que tengan una mayor probabilidad de sobrevivir al trasplante. Cuantos más factores relacionados con el pronóstico vital del

paciente conozcamos mejor podremos seleccionar a los candidatos para recibir un trasplante hepático

La supervivencia del injerto se ha puesto en relación con la identidad del grupo sanguíneo ABO<sup>52</sup>, el estado del paciente pretrasplante<sup>54</sup>, la edad<sup>55</sup>, la insuficiencia renal pretrasplante<sup>12</sup>, el tiempo de isquemia<sup>19</sup>, las pérdidas hemáticas durante la cirugía<sup>54</sup>, la existencia de anticuerpos citotóxicos (crossmatch positivo), la duración de la cirugía<sup>13,56</sup>.

La enfermedad de base también tiene importancia pronóstica<sup>52</sup>. Se diferencian 3 grandes grupos: los tumores, la insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) y la enfermedad hepática crónica no tumoral. Los resultados son mejores en este último grupo. El paciente tumoral suele tener una supervivencia al año buena, pero ésta desciende de modo importante (38,5%) a los 3 años debido a las recidivas<sup>51</sup>.

## 2. ESTADO ACTUAL DE LA VALORACION DEL RIESGO QUIRURGICO Y DEL DIAGNOSTICO PRECOZ DEL RECHAZO.

### 2.1. Valoración pretrasplante del riesgo quirúrgico de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

En la actualidad sabemos que las causas de muerte de los pacientes con trasplante hepático relacionada con la cirugía son, fundamentalmente, los problemas técnicos y el fallo multisistémico asociado a la politransfusión<sup>14</sup>. MS Robert y cols<sup>58</sup> estudiaron de manera independiente los factores relacionados con la supervivencia tras la cirugía del trasplante y encontraron que la supervivencia a la cirugía estaba relacionada con la existencia de cirugía previa sobre el cuadrante abdominal superior derecho y la cifra de creatinina pretrasplante.

A pesar de las investigaciones llevadas a cabo en sobre este problema<sup>58,115,107</sup>, no existen escalas preoperatorias adecuadas para cuantificar el riesgo quirúrgico de los pacientes que van a ser sometidos a trasplante hepático. Por tanto, en el momento actual sólo tenemos un conocimiento aproximado del pronóstico quirúrgico del enfermo que va a recibir un trasplante hepático.

## 2.2. Diagnóstico precoz de los episodios de rechazo agudo del injerto

De modo semejante a lo expuesto en la valoración del riesgo quirúrgico, tampoco disponemos en el presente de técnicas diagnósticas eficaces para el diagnóstico precoz de los episodios de rechazo agudo del injerto. Ninguno de los datos clínicos que pueden aparecer durante los episodios de rechazo del injerto (fiebre, dolor abdominal, disminución en el débito de bilis, etc) son específicos de este proceso. Tampoco las alteraciones analíticas que lo acompañan (leucocitosis, elevación de transaminasas y bilirrubina, etc) tienen la especificidad suficiente como para evitar la realización de la biopsia hepática en los casos en los que se sospecha la presencia del RA<sup>48</sup>. La existencia en la biopsia hepática de infiltrado inflamatorio mixto en el espacio porta, de alteración y degeneración del epitelio del conductillo biliar y de endotelitis confirma el diagnóstico y constituye, en la actualidad, el patrón oro para su diagnóstico<sup>52</sup>.

Sería deseable el desarrollo de técnicas de diagnóstico precoz del rechazo del injerto que, eventualmente, pudieran evitar la realización de biopsia hepática ante la sospecha de RA.

### 3. Métodos adecuados para la evaluación global de la función hepática

#### 3.1. Prueba del MEGX

La habilidad del hígado para eliminar sustancias extrañas al organismo ha sido utilizada en diversas ocasiones como marcador de la función hepática. Oellerich y colegas han sugerido que la medida del metabolismo de la lidocaína puede ser evaluada para determinar la función hepática (59).

3.1.a. La lidocaína y su farmacocinética. La lidocaína fue sintetizada en 1946 intentando desarrollar un anestésico local con vida media superior a la de la procaína. Cuatro años después, Southworth descubrió su utilidad como antiarrítmico<sup>60</sup>.

La lidocaína es absorbida casi completamente, con un 84% de la dosis recuperada en la orina como fármaco o metabolito<sup>64</sup>. El metabolismo hepático presistémico conlleva una biodisponibilidad baja. Esta aumenta en cirróticos con cirugía portocava término-terminal<sup>65</sup>. La administración parenteral demuestra que la lidocaína sigue un modelo farmacocinético bicompartimental. Las concentraciones séricas disminuyen rápidamente debido al gran volumen de distribución (130 litros) y el rápido metabolismo<sup>66</sup>. Las mujeres tienen un volumen de distribución un 33% superior al de los hombres. La insuficiencia renal no modifica el volumen de distribución.



El infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva muestran un aumento y disminución del volumen de distribución respectivamente (67). Se une en un 50% a alfa-glucoproteína ácida y en un 20% a la albúmina.

La N-desetilación oxidativa hepática vía citocromo p-450 degrada la lidocaína a 3-hidroxilidocaína, 4-hidroxilidocaína, monoetilglicinxilidido (MEGX) y glicinxilidido (GX)<sup>68</sup>. El metabolito primario en orina es el 4-hidroxi-2,6-xilidido, que comprende el 73% de la dosis inicial<sup>64</sup>. La potencia antiarrítmica del MEGX y del GX comparadas con la de la lidocaína son del 80-90% y el 10-20% respectivamente<sup>68</sup>. Por tanto, el MEGX contribuye a la actividad farmacológica de lidocaína. La semivida del MEGX es de 150 minutos aproximadamente. La concentración del MEGX tras su administración intravenosa es significativamente inferior que la lidocaína.

En sujetos sanos el MEGX (que es farmacológicamente más activo en hombres) disminuía el aclaramiento de lidocaína<sup>69</sup>. Por vía oral se consiguen concentraciones plasmáticas similares de lidocaína y de MEGX sugiriendo un metabolismo hepático presistémico<sup>68</sup>. La lidocaína y el MEGX se eliminan por conversión metabólica a otros productos que son excretados por la orina. En la insuficiencia renal terminal sólo se afectan levemente la eliminación de la lidocaína y del MEGX. Debe considerarse la acumulación potencial de lidocaína y MEGX cuando se administran dosis repetidas de lidocaína y existe insuficiencia renal y hepática simultáneamente<sup>70</sup>.

---

Noradrenalina  
Glucagón  
Isoproterenol  
Propanolol  
Cimetidina  
Fenobarbital

---

Tabla 2. Sustancias que alteran el ritmo de aclaramiento de la lidocaína<sup>71, 72, 73</sup>.

Aparentemente no existe variabilidad genética entre individuos en el metabolismo de la lidocaína. La formación del MEGX se debe a una reacción oxidativa múltiple que puede ser inducida por agentes como el fenobarbital. La adición de dopamina no modifica la formación de MEGX en pacientes parcialmente hepatectomizados<sup>74</sup>. El alcohol no induce el metabolismo de la lidocaína<sup>75</sup>. El tabaco no modifica la vida media de la lidocaína<sup>76</sup>.

**3.1.b. Medición del MEGX.** Dos son los métodos comúnmente empleados para calcular los niveles plasmáticos de MEGX, la cromatografía gas-líquido y la cromatografía líquida de alta resolución<sup>77</sup>. Las concentraciones séricas de MEGX también pueden analizarse en inmunoensayo de polarización fluorescente<sup>78</sup>. La sensibilidad de este último tipo es de 10 ng/ml: los coeficientes de variación intra e interensayo para concentraciones de 50, 100 y 200 ng/ml son de 1.4-1.7% y 4.1-4.5% respectivamente<sup>78</sup>. El tiempo de respuesta en el analizador Tdx es de 26 minutos para 20 muestras<sup>77</sup>. La curva de calibración tiene un rango de 0 a 250 ng/ml, que es un

rango óptimo para la dosis de lidocaína empleada.

La lidocaína es rápidamente metabolizada a MEGX, por una oxidasa de función múltiple debido a su primer paso hepático. Por lo tanto, la monitorización cuantitativa de la tasa de formación del primer metabolito, MEGX, y la comparación con los valores de la población sana pueden dar una medida de la función hepática. Para llevar a cabo este procedimiento se administra una cantidad subterapéutica de lidocaína (1 mg/kg) por vía intravenosa durante un minuto y se obtienen muestras de suero a intervalos cuidadosamente controlados (0 y 15 minutos).

Los niveles séricos son calculados en ng/ml. Posteriormente se estudian los resultados en los momentos 0 y los 15 minutos. Si la muestra plasmática 0 contiene MEGX, ésta concentración debe ser restada a la alcanzada en el minuto 15.

**3.1.c. La prueba del MEGX en animales de experimentación.** Los niveles de MEGX a los 15-30 minutos de la administración de lidocaína fue un predictor adecuado del funcionalismo precoz del trasplante hepático en ratas. Los niveles de MEGX no se afectaban por la administración de alcohol y eran menores en las ratas hepatectomizadas parcialmente<sup>4</sup>. También en ratas se comprobó que la formación de MEGX estaba favorecida tras la administración de fenobarbital<sup>79</sup>.

En perros a los que se les indujo una hepatitis por tetracloruro de carbono el aclaramiento plasmático de lidocaína estaba deprimida; los niveles de MEGX eran

inferiores en relación a los controles en los 23 primeros minutos<sup>80</sup>.

### **3.1.d. Aplicaciones del test del MEGX a la práctica clínica.**

El test del MEGX fue diseñado para responder a la necesidad de un test que pudiese valorar con exactitud la viabilidad del hígado donante y predecir la funcionalidad del injerto tras el trasplante.

El test del MEGX respondería a las exigencias expuestas anteriormente al poder cumplir las siguientes características:

1) Puede estar disponible en hospitales con donantes potenciales, es rápida (resultados disponibles en 1 hora) y posee una adecuada sensibilidad y especificidad respecto a la funcionalidad hepática.

2) Existencia de una adecuada correlación con la severidad de la hepatopatía permitiendo, así, priorizar y determinar el momento óptimo del trasplante.

3) Ser adecuada para monitorizar el receptor valorando la recuperación y funcionalidad hepática.

Los valores del MEGX en el suero dependen de las dosis, del tiempo de extracción de la muestra, del flujo sanguíneo hepático y de la capacidad oxidativa del hígado. Algunos componentes del citocromo p-450 son los responsables de la formación microsomal del MEGX en los pacientes<sup>81</sup>. En consecuencia este test es diferente de los test de funcionalidad hepática tradicionales basados en los niveles de enzimas y bilirrubina que son liberadas por muchos tejidos

con traumatismos, daño tisular crónica, necrosis, etc, pudiendo ocasionar problemas en cuanto a la interpretación de cambios rápidos en sus valores<sup>70</sup>.

Como se ha comentado con anterioridad que el número de los donantes actuales no es acorde con el de receptores potenciales. El donante se selecciona habitualmente según criterios clínicos (consistencia e infiltración grasa durante la extracción) y bioquímicos (cifra de transaminasas, bilirrubina, etc). Muchos donantes son hemodinámicamente inestables alterándose las pruebas de función hepática tradicionales sin que esto signifique un deterioro de la función hepática intrínseca.

La práctica de seleccionar a los donantes por criterios clínicos y bioquímicos convencionales condiciona la no utilización de injertos potencialmente viables. En un trabajo<sup>82</sup> el test del MEGX predijo una correcta función del injerto en un 92 % y la no función en un 66 % de los casos. Los otros test utilizados (eliminación de galactosa, aclaramiento de verde de indocianina y ASAT) predecían bien la función correcta del injerto pero mal la no función del injerto. Los autores concluyen que si la aceptación del órgano dependiera del MEGX el riesgo de no función se reduciría y que el 70% de los órganos no aceptados por su aspecto macroscópico podrían utilizarse con éxito<sup>82</sup>.

Burdelski y cols encontraron una incidencia significativamente mayor de fallo primario del injerto si la prueba del MEGX en el donante era inferior a 50 ng/ml<sup>82</sup>. Oellerich encontró una supervivencia superior del paciente

si en el donante se objetivo una puntuación en el test del MEGX mayor de 90 ng/ml<sup>84</sup>. También encontró supervivencias superiores a 120 días si la concentración del MEGX pretrasplante fue superior a 12 ng/ml<sup>83</sup>. En un trabajo<sup>85</sup> se demostró que los hígados donantes con puntuaciones altas del MEGX presentaban un consumo intraoperatorio de O<sub>2</sub> superior a la media. Este resultado indicaría que la formación de MEGX en el donante refleja la calidad del injerto.

Otros autores<sup>57</sup> han demostrado que el test del MEGX es un buen método para detectar alteraciones patológicas del hígado del donante, particularmente aquellas como la esteatosis relacionadas con el riesgo de no función. El MEGX demostró un buen valor predictivo para la función inicial del injerto<sup>82</sup>; en este sentido puede ser una herramienta útil en la selección de los donantes. Sin embargo no se demostró correlación significativa con la supervivencia del injerto.

En un trabajo<sup>86</sup> se demostró que el test del MEGX servía para distinguir claramente entre cirróticos (n=12) y no cirróticos (n=16). En los pacientes con cirrosis hepática el test del MEGX es bajo por disfunción hepatocitaria y por el shunt porto-sistémico. del IGC eran los mejores indicadores de supervivencia a corto plazo de los candidatos a trasplante hepático (84).

### **3. 2. Otros métodos para la evaluación del funcionalismo hepático.**

La administración y monitorización de la eliminación de verde indocianina, antipirina, aminopirina y galactosa han

evidenciado su utilidad en la evaluación de la función hepática<sup>84</sup>; sin embargo estos test presentan varias deficiencias (lentitud, complejidad técnica, naturaleza no cuantitativa y dependencia del flujo hepático) que obligan a desestimar su empleo en el estudio del funcionalismo hepático<sup>88</sup>. El aclaramiento de cafeína exige la obtención de numerosas muestras a lo largo de 12 horas convirtiéndose en un test demasiado lento<sup>89</sup>. La administración conjunta de lorazepan, verde de indocianina y antipirina, sustancias que son eliminadas a través de distintos procesos hepáticos, requieren un tiempo de estudio largo (a veces 24 horas) además de la obtención de numerosas muestras.

## **II.- HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



M. Oellerich y cols. encontraron que la prueba del MEGX era un indicador muy sensible y específico de disfunción hepática en un trabajo sobre 12 pacientes cirróticos<sup>86</sup>. Teniendo en cuenta que el grado de disfunción hepática se correlaciona con la mortalidad postrasplante<sup>84</sup> y que la prueba del MEGX ha demostrado ser útil en la predicción de la mortalidad de pacientes cirróticos<sup>90,91</sup>, cabría esperar que el test de MEGX pretrasplante tuviera correlación con la supervivencia precoz de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

El funcionalismo hepático y situación clínica del paciente en el período postrasplante viene condicionada, entre otros factores, por el estado del paciente pretrasplante y por la cirugía<sup>85</sup>. La puntuación del test de MEGX del período postrasplante, que reflejaría la función hepática postrasplante, podría ser útil como marcador del pronóstico vital del enfermo sometido a trasplante hepático.

En un estudio realizado sobre 13 pacientes con trasplante hepático que desarrollaron rechazo agudo del injerto hubo un descenso en la prueba del MEGX antes de que se produjeran elevación en las pruebas de función hepática o cambios histológicos sugestivos de rechazo<sup>92</sup>. En una serie de pacientes pediátricos TJ Schroeder<sup>93</sup> evidenció un descenso del MEGX del 25% sobre las cifras previas coincidiendo con o inmediatamente tras la aparición del rechazo agudo del injerto en todos los casos. Nos preguntamos si en nuestro medio la prueba del MEGX obtendría resultados similares a los

conseguidos por otros autores sobre su utilidad como marcador de los episodios de rechazo del injerto.

Los objetivos del presente trabajo de tesis doctoral fueron cuatro:

1. En primer lugar, quisimos conocer los factores pronósticos relacionados con la supervivencia precoz del paciente y del injerto en enfermos sometidos a trasplante hepático.

2. En segundo lugar, nos propusimos averiguar si la prueba del MEGX realizada en el receptor inmediatamente antes del trasplante tiene valor pronóstico en la supervivencia precoz del paciente con trasplante hepático.

3. En tercer lugar, nos planteamos investigar si la prueba del MEGX determinada durante los primeros días del postoperatorio del trasplante hepático tiene utilidad como marcador precoz de los episodios de rechazo agudo del injerto.

4. Por último, quisimos conocer si la prueba del MEGX efectuada durante los primeros días postrasplante tiene valor pronóstico en la supervivencia del paciente durante el primer mes postrasplante.

### **III.- MATERIAL Y METODOS**

## **1. Pacientes.**

Se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó trasplante hepático en nuestro hospital desde enero del 86 a junio del 93 .

### **1.1. Criterios de inclusión de pacientes para la realización trasplante hepático.**

Se considera candidato a trasplante hepático todo paciente portador de hepatopatía aguda o crónica, benigna o maligna, cuyo pronóstico vital estimado sea inferior a un año, y que no presente ninguna condición que lo contraindique. No debe existir ningún tratamiento alternativo eficaz y la intervención debe ser técnicamente posible.

Los pacientes con hepatopatía crónica para ser admitidos como candidatos deben cumplir al menos 2 requisitos de los incluidos en la tabla 3.

Los pacientes con neoplasias primitivas de hígado no deben presentar tumor extrahepático. Los pacientes con enfermedad hepática crónica y cáncer de hígado uninodular cuyo diámetro tumoral sea inferior a 5 centímetros y que no afecten a más de un lóbulo se consideran buenos candidatos para el trasplante hepático (supervivencia media 85 +/- 12 meses y del 75% a los 5 años).

En consecuencia los pacientes con cáncer uninodular con diámetro tumoral superior a 5 centímetros, con enfermedad bi o multinodular, o con implantación en más de un lóbulo, no

son candidatos adecuados para el trasplante hepático, aunque no exista contraindicación absoluta al mismo.

a) Enfermedad hepática crónica parenquimatosa:

- \* Albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl.
- \* Prolongación del tiempo de protrombina más de 5 segundos sobre el control.
- \* Encefalopatía hepática recidivante.

b) Enfermedad hepática crónica colestásica:

- \* Bilirrubinemia superior a 10 mg/dl.
- \* Prurito intratable.
- \* Osteodistrofia.
- \* Colangitis recurrente.

c) Situaciones comunes en ambos grupos:

- \* Hemorragia digestiva por hipertensión portal.
- \* Ascitis intratable.
- \* Peritonitis bacteriana espontánea.
- \* Síndrome hepatorenal.
- \* Sepsis recurrente de origen biliar.
- \* Carcinoma hepatocelular implantado.

Tabla 3. Requisitos (dos o más) que deben cumplir los pacientes con hepatopatía crónica para ser admitidos como candidatos a trasplante hepático.

1. IHAG secundaria a intoxicación por paracetamol.

A.- PH < 7,30 , independientemente del grado de encefalopatía

ó

B.- Tiempo de protrombina > 100 segundos y creatinina sérica > 300  
mcmol/litro en pacientes con encefalopatía grado III ó IV.

2.- IAAG no secundaria a paracetamol.

A.- Tiempo de protrombina > 100 segundos, independientemente del  
grado de encefalopatía,

ó

B.- Tres de los siguientes parámetros:

a.- Edad > 10 ó < 40 años en los casos de IHAG por  
hepatitis no A no B, halotano o reacción idiosincrásica  
a drogas.

b.- Duración de la ictericia superior a 7 días antes del  
comienzo de la encefalopatía.

c.- Tiempo de protrombina > 50 segundos.

d.- Bilirrubina sérica > 300 mcmol/l.

Tabla 4. Criterios de trasplante hepático en pacientes con insuficiencia  
hepática aguda grave. (Tomados de O'Graddy<sup>24</sup>)

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave  
(IHAG) constituye un grupo creciente de pacientes a  
trasplantar. En la tabla 4 se expresan los requisitos para  
ser admitidos para el trasplante en función de la etiología  
de la IHAG.

## 1.2. Contraindicaciones del trasplante hepático.

Las contraindicaciones para realizar trasplante hepático que existen en nuestro programa se expresan a continuación, en sus distintas categorías (tabla 5).

### Contraindicaciones absolutas y permanentes:

- a. Existencia de enfermedad cardiopulmonar o renal avanzada exceptuando el síndrome hepatorenal.
- b. Hipoxemia severa ( $pO_2 < 60$  mm Hg) con anastomosis intrapulmonar derecha-izquierda, ya que éstas no revierten con el TH.
- c. Diseminación tumoral extrahepática.
- d. Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana.
- e. Enfermedad vascular cerebral o coronaria grave.

### Contraindicaciones absolutas transitorias:

- a. Infección activa fuera del sistema hepatobiliar.
- b. Alcoholismo o adicción activa a drogas por vía parenteral.
- c. Incapacidad para entender o aceptar el trasplante.
- d. Infección por el virus de la hepatitis B en fase de replicación (DNA viral detectable por dot blot).

### Contraindicaciones relativas son:

- a. Cirugía abdominal múltiple.
- b. Cirugía derivativa de la hipertensión portal.
- c. Trombosis masiva de las venas porta, mesentérica o esplénica.

Tabla 5. Contraindicaciones para la realización de TH.

## **2. Criterios de selección del donante.**

Para ser admitido el donante debe presentar muerte cerebral, estar hemodinámicamente estable y ser ventilado mecánicamente. No debe tener infección activa a ningún nivel. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B debe ser negativo, así como los anticuerpos frente al VIH. No debe existir enfermedad neoplásica (excepto en piel o cerebro), enfermedad sistémica (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.) ni adicción a drogas parenterales o alcohol. El ritmo de infusión de dopamina (u otras drogas vasoactivas) administradas al donante no debe ser superior a 10 microg/kg/min (o dosis equivalente). Además se exige que la función hepática sea normal, que no haya habido traumatismo hepático y que exista compatibilidad ABO y de tamaño hepático entre donante y receptor.

## **3. Técnica quirúrgica.**

La intervención quirúrgica, tanto en el donante como en el receptor, se realizó según técnica descrita por Starzl y cols.<sup>95,96</sup>, realizándose una anastomosis primaria colédoco-colédoco o colédoco-yeyunostomía según el estado de la vía biliar o la enfermedad de base que indicó el TH.

## **4. Protocolo de inmunosupresión postrasplante.**

La inmunosupresión se llevó a cabo mediante el empleo



de ciclosporina (CyA) y esteroides. La dosis de CyA administrada en cada momento fue la necesaria para mantener unos niveles adecuados (entre 200 y 400 ng/ml). Se midieron niveles valle de ciclosporina en sangre total, utilizando la técnica de radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales. La dosis de metilprednisolona inicial fue de 1 g IV administrado intraoperatoriamente durante la revascularización del injerto, posteriormente 50 mg cada 6 horas durante el primer día del postoperatorio, reduciéndose paulatinamente la dosis en 5-7 días hasta alcanzar los 20 mg/día el día 7º postrasplante. Esa dosis se mantiene durante 6 meses. Durante los 6 meses siguientes la dosis se reduce a 10 mg/día. Trascurrido un año la dosis se reduce a 5 mg/día. En 32 enfermos se emplearon también azatioprina (triple pauta) y en 9 pacientes se utilizaron anticuerpos monoclonales anti-OKT<sub>3</sub> en vez de CyA durante los 10 primeros días postrasplante.

##### **5. Estudio del deterioro de la función del injerto.**

Cuando se produjo un aumento de las transaminasas (ASAT y ALAT), bilirrubina o de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), se aplicó un protocolo rutinario para excluir complicaciones de la vía biliar (ecografía, estudio con tecnecio<sup>99m</sup>-HIDA y colangiografía a través del Kehr o endoscópica retrógrada), del parénquima (ecografía, TAC y biopsia), o de la vascularización del injerto (eco-doppler y arteriografía isotópica o radiológica).

## 6. Diagnóstico y tratamiento de los episodios de rechazo del injerto.

Su diagnóstico se realizó siempre mediante biopsia hepática, utilizándose los siguientes criterios:

- Compatible con rechazo: infiltrado portal mononuclear, lesión de menos del 50% de los conductillos biliares, no endotelitis.
- Rechazo leve: igual que el anterior pero con endotelitis.
- Rechazo moderado: infiltrado portal mononuclear con lesión de más del 50% de los conductillos biliares con o sin endotelitis.
- Rechazo severo o vascular: histología similar al leve o moderado pero con arteritis, isquemia centrolobulillar o pobreza de conductillos biliares.

En los casos en los que no se pudo realizar biopsia hepática por trombopenia, prolongación excesiva del tiempo de protrombina, o por otras razones, el diagnóstico de rechazo se realizó por exclusión de otras causas de deterioro del injerto.

Para el tratamiento del rechazo agudo celular, inicialmente se empleó metilprednisolona 1 g/día durante 3 días. Si no se obtuvo respuesta adecuada (reducción de más del 50% de los parámetros alterados) se utilizaron anticuerpos monoclonales OKT<sub>3</sub>, 5 mg/día durante 14 días. Si

hubo respuesta parcial con OKT<sub>3</sub>, se valoró la asociación de azatioprina 1-2 mg/kg·día. Si no existió respuesta tras los OKT<sub>3</sub>, se procedió al retrasplante.

#### **7. Profilaxis antimicrobiana.**

Todos los pacientes recibieron cefotaxima (4 g/día) y amoxicilina (4 g/día), comenzando en la inducción anestésica y manteniéndolo durante 48 horas. En pacientes alérgicos a penicilina, se utilizó vancomicina (500 mg/6 horas con función renal normal) y ciprofloxacina (200 mg/12 horas). Así mismo, se procedió a la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacina (400 mg/día) y a la profilaxis de las infecciones fúngicas con nistatina (500.000 U cada 6 horas) o fluconazol (100 mg/día) por vía oral durante todo el ingreso.

#### **8. Prueba del MEGX**

Se obtuvo una muestra plasmática basal y otra a los 15 minutos tras la administración de 1 mg/kg de lidocaína intravenosa lenta (en 1 minuto). La concentración de MEGX se determinó mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (sistema TD<sub>x</sub> de laboratorios Abbott, Chicago, Illinois, USA)<sup>70</sup>. El resultado se calculó restando a la concentración de MEGX a los 15 minutos la concentración basal de dicha sustancia.

## 9. Diseño del estudio.

Para cumplir los objetivos marcados , se diseñaron cuatro protocolos de estudios como sigue:

Protocolo 1. Estudio retrospectivo de los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente y del injerto.

Protocolo 2. Estudio prospectivo de la utilidad de la prueba del MEGX realizada en el receptor inmediatamente antes del trasplante como marcador de la supervivencia precoz del paciente.

Protocolo 3. Estudio prospectivo de la utilidad de la prueba del MEGX durante los primeros días postrasplante como marcador precoz del rechazo agudo del injerto.

Protocolo 4. Estudio prospectivo de la utilidad de la prueba del MEGX durante los primeros días postrasplante como marcador precoz de la supervivencia del paciente al mes de haberse realizado el trasplante hepático.

Protocolo 1. Estudio retrospectivo de los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente y del injerto.

El propósito fue analizar si los factores analizados se

asociaron de manera estadísticamente significativa con la supervivencia del paciente (paciente vivo o fallecido) y del injerto (injerto funcionando o no funcionando) al alta hospitalaria del ingreso en el que se llevó a cabo el trasplante. En el caso de los pacientes que se retrasplantaron sólo se consideró el primer trasplante. Cuando un enfermo falleció con funcionalismo hepático adecuado el caso se consideró como "enfermo fallecido e hígado funcionando".

Las variables recogidas en el presente protocolo están expresadas en la tabla 6. Se consideró que existía insuficiencia renal pretrasplante del receptor cuando la creatinina plasmática era superior a 1,3 mg/dl. Las hormonas tiroideas analizadas en el presente protocolo fueron la TSH, la tiroxina total ( $T_4$ ), la tiroxina libre ( $T_4$ l), la tetrayodotironina ( $T_3$ ), y los cocientes  $T_3/T_4$  y  $T_3/T_4$ l. El tiempo de isquemia considerado fue el transcurrido entre la canulación de la aorta abdominal del donante y la restauración del riego vascular en el receptor.

Se consideró como hemorragia intraabdominal postoperatoria a toda hemorragia intraabdominal aparecida durante los 10 primeros días postrasplante en cuantía suficiente como para producir inestabilidad hemodinámica y que requirió cirugía para su control. Las complicaciones de la vía biliar (fístulas, estenosis u obstrucciones) fueron diagnosticadas mediante ecografía, estudio con tecnecio<sub>99</sub>-HIDA y colangiografía a través del Kerh o retrógrada. La trombosis de la arteria hepática postoperatoria fue evidenciada

mediante eco-doppler y arteriografía isotópica o radiológica. La trombosis de la vena porta o cava inferior postoperatoria fue demostrada mediante ecografía abdominal con doppler y por arteriografía selectiva de arteria mesentérica superior (fase venosa), venografía transhepática o esplenoportografía. Se asumió la existencia de fallo primario del injerto cuando apareció disfunción grave del injerto en los primeros momentos tras el trasplante con producción de bilis poco concentrada, acidosis metabólica, coagulopatía e insuficiencia renal progresiva acompañada de necrosis isquémica subcapsular desde el punto de vista histológico, habiendo descartado otras causas de disfunción hepática. Las infecciones víricas que afectaron exclusivamente a piel y mucosas no fueron incluidas en el estudio. Así mismo, sólo se consideraron las infecciones micóticas invasivas.

---

1. Variables basales pretrasplante:

- Edad
- Sexo
- Grupo sanguíneo
- Factor Rh
- Tiempo en lista de espera
- Puntuación de Pugh
- Estadío de Child (ver tabla 9)
- Etiología de la hepatopatía
- Compatibilidad o identidad de grupo sanguíneo (ABO) entre donante y receptor
- Insuficiencia renal pretrasplante del receptor
- Hormonas tiroideas pretrasplante

2. Variables intraoperatorias:

- Tiempo de isquemia
- Requerimientos de hematíes plasma y plaquetas durante la cirugía
- Solución de preservación utilizada

3. Variables postoperatorias:

- Profilaxis inmunosupresora
- Hemorragia intraabdominal postrasplante
- Complicaciones de la vía biliar
- Trombosis de la porta o cava inferior postoperatoria
- Fallo primario del injerto
- Rechazo agudo del injerto
- Día postrasplante de inicio e intensidad del rechazo del injerto
- Respuesta a los esteroides del episodio de rechazo del injerto
- Infección bacteriana, vírica, micótica o parasitaria

---

Tabla 6. Variables analizadas en el estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente y del injerto.

Protocolo 2. Estudio prospectivo de la utilidad de la prueba del MEGX realizada en el receptor inmediatamente antes del trasplante como marcador pronóstico de la supervivencia precoz del paciente.

Las variables analizadas en el protocolo 2 están recogidas en la tablas 7 y 8.

- 
- Edad
  - Sexo
  - Grupo sanguíneo
  - Factor Rh
  - Albúmina sérica
  - Actividad de protrombina
  - Puntuación de Pugh
  - Estadío de Child
  - Prueba del MEGX
  - Creatinina sérica
  - Tiempo en lista de espera
  - Presencia de ascitis
  - Antecedentes de hemorragia digestiva alta
  - Antecedentes de encefalopatía hepática
  - Recuento leucocitario y linfocitario
  - Hormonas tiroideas
  - Edad del donante
  - Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor
- 

Tabla 7. Variables pretrasplante analizadas en el estudio de la utilidad de la prueba del MEGX pretrasplante como marcador pronóstico en la supervivencia precoz del paciente con trasplante hepático (protocolo 2).



---

a. Variables intraoperatorias:

- Líquido de perfusión
- Tiempo de isquemia del injerto
- Requerimientos de hematíes, plasma y plaquetas durante la cirugía

b. Variables postrasplante:

- Hemorragia postoperatoria
- Trombosis de la arteria hepática
- Complicaciones biliares
- Trombosis de la vena porta o cava inferior
- Fallo primario del injerto
- Infección vírica, bacteriana, micótica o parasitaria

---

Tabla 8. Variables correspondientes al período intraoperatorio y postrasplante analizadas en el estudio de la utilidad de la prueba del MEGX pretrasplante como marcador pronóstico en la supervivencia precoz del paciente.

VARIABLE	PUNTUACION		
	1	2	3
Ascitis	No	Controlable	No controlable
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4
Albúmina (g/l)	> 35	28 - 30	< 28
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
En CBP*	4	4 - 10	> 10
Act. protrombina	> 70	40 - 70	< 40

Tabla 9. Clasificación de Child. Estadío A: 5 - 6 puntos, estadío B: 7 - 9 puntos, estadío C: 10 - 15 puntos<sup>6</sup>.

\* CBP: cirrosis biliar primaria.

Protocolos 3 y 4. Estudio prospectivo de la utilidad de la prueba del MEGX durante los primeros días postrasplante como marcador precoz del rechazo agudo del injerto y de la supervivencia del paciente durante el primer mes postrasplante.

Diariamente se obtuvieron los valores de ASAT, ALAT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina y actividad de protrombina. El test de MEGX se determinó los días 2, 4, 6 y 8 (cada 48 horas durante los 8 primeros días tras el trasplante). La presencia de rechazo agudo del injerto se sospechó en los pacientes con una elevación significativa (de al menos 2 veces sobre el valor previo) de las transaminasas y/o de la bilirrubina séricas y se confirmó mediante estudio histológico. En todos los casos se realizó también eco-doppler de los vasos hepáticos y colangiografía a través del

Kehr para descartar otros procesos patológicos. Todos los pacientes fueron atendidos por el mismo equipo médico-quirúrgico. Se analizó si el test del MEGX es útil como marcador precoz del desarrollo de rechazo agudo durante los primeros 8 días postrasplante y como marcador precoz de la supervivencia del paciente durante el primer mes.

#### 10. Metodología estadística.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en tablas con su media, desviación típica y mediana. Los resultados de las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias. En general las variables estudiadas no cumplen las hipótesis exigidas por los contrastes paramétricos y esto nos lleva a utilizar contrastes no paramétricos en la mayoría de los casos<sup>98</sup>.

Los test no paramétricos utilizados en el estudio univariante fueron: Chi-cuadrado de Pearson y test exacto de Fisher para comparación de frecuencias en las variables categóricas, U de Mann-Whitney para comparar muestras cuantitativas con datos independientes y T de Wilcoxon para comparar muestras con datos relacionados.

Los test paramétricos utilizados en el estudio univariante fueron ANOVA y test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls, y en ocasiones la t de Student para comparación de medias.

Siempre se valoran niveles de significación estadística inferiores al 0,05.

Análisis multivariante: Se realizó un análisis multivariante mediante el modelo de regresión logística. Este es un modelo de regresión múltiple que analiza la relación entre una variable dependiente binaria, en este caso supervivencia del paciente o del injerto, con otras variables pronósticas independientes, que pueden ser categóricas o continuas, y que se analizan conjuntamente. El orden de entrada de las variables en el modelo matemático está en relación decreciente a su importancia pronóstica<sup>99</sup>. Los puntos de corte empleados en el estudio multivariante se obtuvieron tras realizar estudios estadísticos con test univariantes para cada variable.

Los análisis fueron realizados en la sección de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro mediante el empleo del paquete de programas BMDP Statistical Software (UCLA)<sup>118</sup> y un ordenados MICROVAX II (Digital).

## **IV.- RESULTADOS**

**PROTOCOLO 1. ESTUDIO DE LOS FACTORES CON VALOR PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA PRECOZ DEL PACIENTE Y DEL INJERTO.**

Durante el período de tiempo analizado se realizó trasplante hepático a 161 pacientes. La edad media fue de 44,6 (+/-12,9) años. Noventa y cuatro eran varones y 67 eran mujeres. En relación al estadio de Child, 55 pacientes (34,1%) estaban en estadio C, 72 en estadio B (44,7%) y 34 en estadio A (21,1%). La puntuación media en la escala de Child-Pugh de los pacientes de nuestra serie fue de 8,5 (+/-2,3). Tuvieron insuficiencia renal pretrasplante (creatinina plasmática > 1,3 mg/dl) 14 pacientes (8,6%). La etiología de la hepatopatía de estos enfermos queda expresada en la tabla 10.

Enfermedad de base	N	(%)
Cirrosis hepática	136	(84)
Postnecrótica	79	(49)
Colestásica	29	(18)
Criptogenética	28	(17)
Tumores hepáticos primitivos	13	(8)
Sobre hígado sano	8	(5)
Sobre hígado con cirrosis	5	(3)
Hepatitis fulminante	6	(3)
Otras	6	(3)

Tabla 10. Etiología de la enfermedad de base de los pacientes pertenecientes al estudio de los factores con valor pronóstico en la supervivencia precoz del paciente e injerto.

Existía identidad respecto al grupo sanguíneo (sistema ABO) en 42 pacientes y compatibilidad sin identidad en 119. En ningún caso hubo incompatibilidad de grupo ABO.

La solución de preservación empleada fue la de la Universidad de Wisconsin en 78 ocasiones, la solución de Collins en 45, ambas en 38 pacientes.

Las complicaciones no infecciosas que presentaron estos pacientes durante su estancia hospitalaria después del trasplante se resumen en la tabla 11.

	N	(%)
Rechazo agudo del injerto	127	(78,8)
Hemorragia intraabdominal postoperatoria	49	(30,4)
Rechazo agudo cortico-resistente	29	(18)
Complicaciones biliares	17	(10,5)
Trombosis de la arteria hepática	8	(4,9)
Fallo primario del injerto	7	(4,3)
Trombosis de vena porta y/o cava inferior	4	(2,4)

Tabla 11. Complicaciones no infecciosas del período postoperatorio de los pacientes incluidos en el protocolo 1.

En relación a las infecciones, hubo 85 (52,7%) pacientes con infección bacteriana, 46 (28,5%) con infección vírica y 20 (12,4%) con infección micótica.

Cincuenta y cuatro pacientes (33%) fallecieron durante el ingreso en el que se realizó el trasplante. Treinta y ocho de los 54 (70%) pacientes fallecieron con injerto no

funcionante y los 16 pacientes restantes (30%) fallecieron con el hígado funcionando adecuadamente.

Veintiséis pacientes (50% de los fallecidos) fallecieron por infección generalizada (bacteriana, micótica o vírica), 17 (31%) por fallo multiorgánico, 4 (7,4%) por infarto agudo de miocardio, 3 pacientes (5,5%) fallecieron por hemorragia abdominal intraoperatoria, 2 (3,7%) por accidente cerebrovascular agudo, 2 (3,7%) durante la cirugía.

---

	N	(%)
Infección generalizada	26	(48)
Fallo multiorgánico	17	(31)
Infarto agudo de miocardio	4	(7)
Hemorragia intraabdominal postoperatoria	3	(5)
Accidente cerebrovascular agudo	2	(4)
Muerte intraoperatoria	2	(4)

---

Tabla 12. Causas de fallecimiento de los 54 pacientes incluidos en el protocolo 1 que fallecieron durante el período de estudio.



### 1.1. ESTUDIO DE LOS FACTORES CON VALOR PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA PRECOZ DEL PACIENTE.

Los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente en el análisis univariante fueron el tiempo en lista de espera, la puntuación en la clasificación de Pugh, el estadio de Child, la etiología de la enfermedad por la que se realizó el trasplante, el consumo de hemoderivados durante la cirugía, la aparición de hemorragia intraabdominal postoperatoria, la trombosis de la vena cava inferior y/o porta, el rechazo agudo corticorresistente, la infección bacteriana y la infección micótica. El resto de los factores analizados fueron similares en los fallecidos y en los supervivientes (tablas 13, 14 y 15).

Estado del paciente al alta hospitalaria

Fallecido (n=54)

Vivo (n=107)

	M	DS	Mdna	M	DS	Mdna	P
Edad (años)	45,8	12,1	50	43,8	13,1	45	NS
Tiempo en lista (días)	116	147	45	151	158	87	0,03
Pugh (puntos)	9,7	2,5	10	7,9	2	8	<0,001
TSH preTx (Mu/L)	1,8	1,02	1,88	2,1	,1	1,78	NS
T4l preTx (mcg/dl)	1,45	0,24	1,48	1,3	0,3	1,38	NS
T3/T4l preTx (mcg/dl)	0,5	0,4	0,62	0,8	0,3	0,78	NS
T3 preTx (mcg/dl)	0,8	0,4	0,8	0,9	0,4	0,9	NS
T4 preTx (mcg/dl)	8,4	2,8	7,4	7,6	2,1	8,1	NS
T3/T4 preTx (mcg/dl)	0,12	0,16	0,09	0,25	0,36	0,1	NS
Child (A+B/C)		25/29			81/26		<0,01
Insuf. renal (Sí/No)		8/32			6/74		0,04
Enfermedad de base (Ci cripto/resto)		16/38			12/95		0,003
Sexo (V/M)		28/26			66/41		NS
Grupo sanguíneo (O/A/B/AB)		23/25/5/2			40/54/8/5		NS
Factor Rh (+/-)		50/4			98/9		NS

Tabla 13. Variables pretrasplante del estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente. Ci cripto : cirrosis criptogénica. M, DS y Mdna se refieren a media, desviación estándar y mediana respectivamente.

---

Estado del paciente al alta hospitalaria

Fallecido (n=54)

Vivo (n=107)

	M	DS	Mdna	M	DS	Mdna	P
T isquemia (min)	491	217	435	410	203	345	0,061
Consumo intraoperatorio de hemoderivados:							
- Hematíes (unidades)	30	23	25	16	14	11	<0,001
- Plasma (unidades)	42	30	32	23	19	18	<0,001
- Plaquetas (unidades)	9,5	8,7	8	6,4	8,6	6	<0,05
Edad donante (años)	29	11	27	26	12	2	NS
Identidad ABO (Sí/No)		16/38			26/81		NS
Solución preservación (W/C/W+C)		30/13/16			58/32/22		NS

---

Tabla 14. Variables correspondientes al período intraoperatorio de los pacientes incluidos en el estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz del paciente. Hematíes, plasma y plaquetas se refieren a las necesidades de concentrados de hematíes, unidades de plasma o de plaquetas durante la cirugía. M, DS y Mdna se refieren a media, desviación estándar y mediana respectivamente.

---

Estado del paciente al alta hospitalaria

Fallecido (n=54)

Vivo (n=107)

P

Hemorragia postrasplante

(Sí/No)	29/25	20/87	<0,001
---------	-------	-------	--------

Trombosis porta

y/o cava inf. (Sí/No)	4/50	0/107	0,01
-----------------------	------	-------	------

Rechazo

corticorresistente (Sí/No)	21/33	8/99	<0,001
----------------------------	-------	------	--------

Inf. bacteriana (Sí/No)	36/18	49/58	<0,01
-------------------------	-------	-------	-------

Inf. micótica (Sí/No)	13/41	7/100	<0,01
-----------------------	-------	-------	-------

Tipo de inmunosupresión

(CyA+estero/otras)	43/10	76/31	NS
--------------------	-------	-------	----

Trombosis arteria

hepática (Sí/No)	4/50	3/104	NS
------------------	------	-------	----

Complicaciones

biliares (Sí/No)	5/49	12/95	NS
------------------	------	-------	----

Fallo primario

del injerto (Sí/No)	4/50	3/104	NS
---------------------	------	-------	----

Rechazo agudo (Sí/No)	39/15	88/19	NS
-----------------------	-------	-------	----

Inf. vírica (Sí/No)	14/40	32/75	NS
---------------------	-------	-------	----

---

Tabla 15. Estudio de las variables postrasplante relacionadas con la supervivencia del paciente.

El grupo de los pacientes que fallecieron durante el postoperatorio inmediato permanecieron en lista de espera un período de tiempo significativamente menor ( $p=0,03$ ) que el grupo de los supervivientes. Respecto a la puntuación en la clasificación de Pugh, lógicamente ésta fue mayor ( $p<0,001$ )

en el grupo de los pacientes que fallecieron que en los pacientes que sobrevivieron. Así mismo, en el grupo de los pacientes que fallecieron hubo un número significativamente superior de enfermos que se encontraban en estadio C de Child ( $p < 0,01$  chi-cuadrado=8,24). Aunque se trasplantaron sólo 14 pacientes con insuficiencia renal (definida como creatinina pretrasplante superior a 1,3 mg/dl), estos enfermos tuvieron una mortalidad superior al resto ( $p = 0,04$  chi-cuadrado=4,04). Los pacientes con cirrosis criptogenética presentaron un peor pronóstico vital ( $p = 0,003$  chi-cuadrado=8,45) que los pacientes con enfermedades de base distintas. Hay que señalar, no obstante, que los pacientes con cirrosis criptogenética (28 pacientes) tuvieron una puntuación de Pugh media de 9,28, el 46,4% de estos pacientes se encontraban en el estadio C de Child, el 42,8% presentaron hemorragia intraabdominal postoperatoria y el 17% desarrollaron infección micótica. Es decir este grupo de paciente presentaba un peor funcionalismo hepático pretrasplante y sufrió un mayor número de complicaciones graves en el postoperatorio que el resto de los pacientes.

Los pacientes supervivientes tuvieron un tiempo de isquemia del injerto menor que los fallecidos ( $p = 0,061$ ). El consumo de hemoderivados (concentrados de hematíes, unidades de plasma y unidades de plaquetas) fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,05$  respectivamente).

La aparición de hemorragia intraabdominal en el período postrasplante inmediato (10 primeros días) precedió con

frecuencia al exitus del paciente ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado=20,7). Aunque sólo 4 pacientes presentaron trombosis de la porta y/o de la cava inferior, esta complicación se asoció significativamente con la mortalidad ( $p = 0,01$ ). Los pacientes que padecieron un rechazo agudo corticorresistente tuvieron un peor pronóstico vital ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado=23,9). Este grupo de 28 pacientes tuvo una puntuación de Pugh media de 9,53. Un 42,8% de los pacientes en pertenecían al estadio C de Child, un 46,4% presentaron hemorragia intraabdominal postoperatoria e infección micótica en el 17,8%. El grupo de los pacientes que fallecieron tras el trasplante hepático tuvieron más infecciones bacterianas ( $p < 0,01$ ; chi-cuadrado=6,27) y micóticas ( $p < 0,01$ ; chi-cuadrado=10,14) que los pacientes que sobrevivieron. La edad media de los fallecidos (46 años) no fue estadísticamente distinta de la edad de los supervivientes (44 años). Los niveles de tiroxina fueron superiores en el grupo de los supervivientes, así mismo los niveles de  $T_3$  fueron inferiores en el grupo de supervivientes en relación al de los fallecidos. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No hubo diferencias significativas entre el grupo de los fallecidos y el de los supervivientes en relación al sexo, grupo sanguíneo, factor Rh, identidad respecto al grupo sanguíneo (ABO) entre donante y receptor, solución de preservación utilizada, régimen inmunosupresor. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la aparición de trombosis de la arteria hepática, problemas de la vía biliar, fallo primario del injerto, desarrollo de rechazo agudo o de

infección vírica.

Etiología	<u>Estado del paciente al alta hospitalaria</u>				
	<u>Muerto</u>		<u>Vivo</u>		<u>Total</u>
	N	(%)	N	(%)	N
Cirrosis colestásica	9	(31)	20	(69)	29
Cirrosis criptogenética	16	(57)	12	(33)	28*
Cirrosis postnecrótica	20	(25)	59	(75)	79
Tumores hepáticos	3	(23)	10	(77)	13
Hepatitis fulminante	4	(66)	2	(34)	6
Otras	2	(34)	4	(66)	6

Tabla 16. Enfermedad de base y mortalidad de los enfermos incluidos en el estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz de los pacientes sometidos a trasplante hepático. \* P=0,003.

#### Análisis multivariante.

Se realizó un análisis multivariante de las variables que tenían valor pronóstico estadísticamente significativa en el estudio univariante. Las variables que siendo significativas afectaban a un número pequeño de pacientes (como la trombosis de la porta o de cava o la insuficiencia renal pretrasplante) no fueron consideradas para el estudio multivariante. Tampoco se analizó el rechazo corticorresistente porque el grupo de pacientes que lo padeció presentaba peores condiciones basales (mayor

puntuación en el estadio de Child y Pugh). Para cada variable se consideraron los puntos de corte que se muestran en la tabla 17.

<u>Variable</u>	<u>Punto de corte</u>
Estadio de Child	C/AB
Puntuación de Pugh	> 10
Etiología	Ci criptogenética/resto de etiologías
Tiempo en lista de espera	> 2 meses
Tiempo de isquemia	> 6 horas
Hematíes durante la cirugía	> 20 concentrados
Plasma durante la cirugía	> 25 unidades
Plaquetas durante la cirugía	> 10 unidades
Hemorragia postoperatoria	Sí/No
Infección bacteriana	Sí/No
Infección micótica	Sí/No

Tabla 17. Puntos de corte utilizados en las distintas variables incluidas en el estudio de los factores relacionados en el análisis multivariante con la supervivencia precoz del paciente.

Las variables significativas e independientes relacionadas con la probabilidad de muerte del paciente durante el postoperatorio inmediato fueron una puntuación en el test de Pugh superior a 10 ( $p < 0,001$ ; OR=6), la hemorragia intraabdominal postoperatoria ( $p < 0,001$ ; OR=5,9) y la infección micótica postrasplante ( $p = 0,03$ ; OR=3,5).



Variable	Coef +/- ES	P	OR	IC 95% OR
Pugh > 10	1,8 +/- 0,98	0,0002	6	2,3 - 1,6
Hemorragia intraabdominal postoperatoria	1,79 +/- 0,8	0,0001	5,6	2,6 - 1,4
Infección micótica	1,25 +/- 1,1	0,03	3,5	1,1 - 11,1

Tabla 18. Variables independientes y con significación estadística obtenidas en el análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad precoz del paciente en trasplantados hepáticos. OR = razón de desigualdad, IC 95% OR = intervalo de confianza al 95% de la razón de desigualdad.

## 1.2. ESTUDIO DE LOS FACTORES CON VALOR PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA PRECOZ DEL INJERTO.

Cuarenta y nueve de los 161 pacientes trasplantados (30,4%) perdieron el injerto por diferentes motivos. Las causas que motivaron la pérdida del injerto están expresadas en la tabla 19. Se realizó retrasplante durante el primer ingreso a 15 enfermos de los 49 en los que se perdió el injerto por diversas causas (30%). Cuatro de los 15 pacientes retrasplantados fallecieron a pesar del retrasplante. De los 49 pacientes que perdieron el injerto 38 (77%) además fallecieron.

Causa	N	(%)
Infección generalizada	12	(24,5)
Hemoperitoneo	10	(20)
Fallo multiorgánico	8	(16,4)
Fallo primario del injerto	7	(14,2)
Problemas técnicos	7	(14,2)
Hemorragia digestiva alta	2	(4)
Muerte intraoperatoria	1	(2)
Recidiva de enfermedad de base	1	(2)
Rechazo vascular	1	(2)

Tabla 19. Causas de pérdida del injerto en los pacientes incluidos en el estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz del injerto.

En el análisis univariante las variables con valor pronóstico en cuanto a la supervivencia del injerto fueron la puntuación en la clasificación de Pugh, el estadio en la clasificación de Child, el consumo intraoperatorio de plasma y hematíes, la hemorragia intraabdominal postrasplante, la trombosis de la arteria hepática, la trombosis de la porta y/o cava inferior, el fallo primario del injerto, el rechazo agudo corticorresistente, la infección bacteriana y la infección micótica (tablas 20,21 y 22).

Así, la puntuación de Pugh fue significativamente mayor ( $p=0,001$ ) en el grupo de los injertos perdidos que en el grupo de los injertos funcionantes. De modo semejante, los pacientes trasplantados que se encontraban en el estadio C de Child tuvieron una mayor probabilidad de perder el injerto que el resto ( $p=0,056$ ;  $\chi^2=3,61$ ).

Los pacientes en los que perdieron el injerto tuvieron un consumo de unidades de plasma ( $p=0,001$ ) y de concentrados de hematíes ( $p=0,01$ ) durante la cirugía superior a los pacientes que no perdieron el injerto. El consumo de plaquetas no fue estadísticamente diferente entre los pacientes que perdieron el injerto en relación a los que no lo perdieron.

La hemorragia intraabdominal postoperatoria se relacionó de manera estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ;  $\chi^2=14,09$ ) con la pérdida del injerto. Los pacientes con trombosis de la arteria hepática o con trombosis de la cava y/o porta tuvieron una incidencia significativamente superior ( $p=0,02$  y  $p=0,007$  respectivamente) de pérdida del injerto.

Todos los pacientes con fallo primario del injerto perdieron el injerto ( $p<0.001$ ;  $\chi^2$ -cuadrado=11.4). La existencia de rechazo agudo corticorresistente influyó de manera decisiva en la viabilidad del hígado trasplantado ( $p<0.001$ ;  $\chi^2$ -cuadrado=14.4). Finalmente el desarrollo de infección bacteriana o micótica contribuyó de manera significativa a la pérdida del injerto ( $p<0.001$ ;  $\chi^2$ -cuadrado=5.98 y  $p<0.05$ ;  $\chi^2$ -cuadrado=4.12 respectivamente). El resto de los parámetros analizados carecieron de valor pronóstico (tablas 20, 21 y 22).

Estado del injerto al alta hospitalaria

Perdido (n=49)

Funcionante (n=112)

	M	DS	Mdna		M	DS	Mdna	P
Pugh (puntos)	9,6	2,3	9		8	2,3	8	0,001
Child (A+B/C)		27/22				79/33		0,056
Edad (años)	43,4	12,8	46		45	12,7	48	NS
Tiempo en lista (días)	118	137	60		150	161	83	NS
TSH preTx (Mu/l)	1,9	1,15	2,05		2	1	1,75	NS
T41 preTx (mcg/dl)	1,4	0,17	1,4		1,3	0,3	1,27	NS
T3/T41 preTx (mcg/dl)	0,53	0,35	0,62		0,73	0,34	0,78	NS
T3 preTx (mcg/dl)	0,61	0,35	0,8		0,89	0,38	0,9	NS
T4 preTx (mcg/dl)	8,2	2,6	7,2		7,9	2,3	8,1	NS
T3/T4 preTx (mcg/dl)	0,14	0,16	0,09		0,23	0,35	0,1	NS
Sexo (V/M)		26/23				67/43		NS
Grupo sanguíneo (O/A/B/AB)		20/20/0/1				42/55/9/6		NS
Factor Rh (+/-)		48/1				99/12		NS
Insuficiencia renal (Sí/No)		5/31				9/75		NS
Enfermedad de base (Ci cripto/resto)		11/38				17/95		NS

Tabla 20. Valor pronóstico de las variables pretrasplante en la supervivencia precoz del injerto. Ci cripto: cirrosis criptogenética. M, DS y Mdna se refieren a media, desviación estándar y mediana respectivamente.

---

Estado del injerto al alta hospitalaria

Perdido (n=49)

Funcionante (n=112)

M      DS      Mdna                      M      DS      Mdna      P

Consumo

intraoperatorio

de hemoderivados:

Hematíes (unidades)	27	23	20	18	16	12	0,01
Plasma (unidades)	40	30	28	25	21	18	0,001
Plaquetas (unidades)	9	8,7	7	6,6	8,6	6	NS
Edad donante (años)	28	12	26	26	11	23	NS
T isquemia (min)	471	222	390	419	204	350	NS
Identidad ABO (Sí/No)		13/36			29/83		NS

Solución preservación

(W/C/W+C/otras)		23/11/7/7			56/33/11/11		NS
-----------------	--	-----------	--	--	-------------	--	----

---

Tabla 21. Resultado de las variables intraoperatorias del estudio de los factores relacionados con la supervivencia precoz del injerto. W= Winconsin, C= Collins. M, DS y Mdna se refieren a media, desviación estándar y mediana respectivamente.

Estado del injerto al alta hospitalaria

Perdido (n=42)      Funcionante (n=112)      P

Hemorragia

posttrasplante (Sí/No)      24/25      88/24      <0.001

Trombosis arterial

hepática (Sí/No)      5/41      2/110      0.02

Trombosis porta

y/o cava inferior  
(Sí/No)      4/45      0/112      0.037

Fallo primario

del injerto (Sí/No)      7/42      0/112      <0.001

Rechazo

corticorresistente

(Sí/No)      22/27      7/105      <0.001

Infección bacteriana

(Sí/No)      11/14      52/40      <0.001

Infección micótica

(Sí/No)      10/19      10/102      <0.05

Inmunosupresión

(CyA+estero/otras)      19/9      80/32      NS

Complicaciones biliares

(Sí/No)      5/44      12/100      NS

Rechazo agudo

del injerto (Sí/No)      16/11      91/21      NS

Infección vírica

(Sí/No)      11/18      15/77      NS

Tabla 22. Valor pronóstico de las variables posttrasplante en la supervivencia precoz del injerto.

## Análisis multivariante.

Con las variables que tenía valor pronóstico en el estudio univariante se realizó un análisis multivariante. Para cada variable se consideraron los puntos de corte que se muestran en la tabla 23. En el estudio multivariante de la supervivencia del injerto no se incluyó el rechazo corticorresistente ni el fallo primario del injerto por ser variables muy estrechamente relacionadas con la pérdida del injerto y cuya inclusión dificultaría el reconocimiento de otras variables con importancia pronóstica.

---

<u>Variable</u>	<u>Punto de corte</u>
Estadio de Child	C/AB
Puntuación de Pugh	> 10
Hematíes durante la cirugía	> 20 unidades
Plasma durante la cirugía	> 29 unidades
Hemorragia postoperatoria	Sí/No
Infección bacteriana	Sí/No
Infección micótica	Sí/No

---

Tabla 23. Puntos de corte en las distintas variables incluidas en el estudio multivariante de los factores relacionados con la supervivencia precoz del injerto.



Las variables significativas e independientes relacionadas con la probabilidad de pérdida del injerto fueron (por orden de importancia): la infección bacteriana postrasplante ( $p=0,01$ ;  $OR=2,9$ ), la hemorragia postoperatoria ( $p=0,02$ ;  $OR=2,8$ ) y el consumo de plasma durante la cirugía ( $p=0,082$ ;  $OR=2,3$ )

Variable	Coef +/- 2ES	P	OR	IC 95% OR
Infección Bacteriana	1,05 +/- 0,84	0,01	2,9	1,2 - 6,6
Hemorragia intraabdominal postoperatoria	1,04 +/- 0,92	0,02	2,8	1,1 - 7
Plasma durante la cirugía	0,83 +/- 0,94	0,082	2,3	0,9 - 5,8

Tabla 24. Variables independientes y con significación estadística obtenidas en el análisis multivariante de los factores relacionados con la pérdida precoz del injerto en pacientes con trasplante hepático.  
 OR = razón de desigualdad. IC 95% OR = intervalo de confianza al 95% de la razón de desigualdad.

**PROTOCOLO 2. UTILIDAD DE LA PRUEBA DEL MEGX REALIZADO ANTES DEL TRASPLANTE COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE LA SUPERVIVENCIA PRECOZ DEL PACIENTE.**

Para la realización de este protocolo se estudiaron 18 pacientes consecutivos a quienes se les trasplantó el hígado durante el año 91. La edad media fue de 43 años. Trece pacientes eran varones y 5 mujeres. En la tabla 25 se expresa la etiología de la enfermedad de base de los pacientes estudiados en este protocolo.

---

Enfermedad de base	N	(%)
Cirrosis postnecrótica	12	(66)
Cirrosis criptogenética	3	(16)
Hepatopatía colestásica	2	(11)
Hepatocarcinoma sobre hígado sano	1	(5)

---

Tabla 25. Enfermedad de base de los pacientes incluidos en el estudio de la utilidad de la prueba del MEGX pretrasplante como marcador de la mortalidad precoz del paciente después del trasplante hepático.

Respecto al estadio de Child, 2 pacientes estaban en el estadio A, 11 en el B y 5 en el estadio C. Seis de los 18 pacientes fallecieron durante el período de estudio. El grupo de los pacientes supervivientes estaba constituido, por tanto, por 12 enfermos.

El grupo de los pacientes fallecidos presentó un valor medio en el test del MEGX pretrasplante de 25,5 (+/-31)

ng/ml. El valor en el grupo de los supervivientes superior 32 (+/-25) ng/dl. La prueba del MEGX tuvo valores más altos en el grupo de los supervivientes pero no hubo significación estadística. Dos pacientes del grupo de los que fallecieron tuvieron un valor en la prueba del MEGX inferior a 12 ng/dl, mientras que ningún paciente entre los supervivientes presentó un nivel tan bajo.

La edad media de los pacientes fallecidos (38,3 años) fue significativamente inferior a la de los que sobrevivieron al trasplante (49 años).

Las necesidades de plasma durante la cirugía fueron superiores en el grupo de los fallecidos (65,4 +/- 36,6 unidades) que en el grupo de los supervivientes (37,9 +/- 27,1 unidades,  $p < 0,05$ ). Los requerimientos de hematíes y plaquetas durante la cirugía fueron mayores en los pacientes en el grupo de pacientes fallecidos, aunque no se demostró significación estadística.

El grupo de los pacientes que sobrevivieron tuvieron una incidencia menor de hemorragia digestiva pretrasplante, una concentración de albúmina sérica mayor, unos niveles menores de creatinina y una puntuación menor en la clasificación de Child-Pugh que el grupo de los que fallecieron. En estas variables el resultado tampoco alcanzó significación estadística.

En la tablas 26 y 27 se expresa el resultado de las distintas variables del período pretrasplante, intraoperatorio y postrasplante referidas a los pacientes fallecidos y a los supervivientes.

<u>Estado del paciente al alta hospitalaria</u>							
	<u>Muerto (n=6)</u>			<u>Vivo (n=12)</u>			P
	Media	DS	Mdna	Media	DS	Mdna	
Edad (años)	38,3	18	46	49	14	53	<0,05
Pugh (puntos)	8,16	2,6	10	7,16	1,8		NS
Tiempo lista							
(meses)	6,9	4,1	6	7,2	6	9	NS
MEGX (ng/ml)	25,5	31	27	32	25	33	NS
Creatinina							
(mg/dl)	1,2	0,44	1	1,1	0,3	1	NS
Albúmina (mg/dl)	3,2	0,9	3,1	3,4	0,5	3,2	NS
A. prot. (%)	70	15	71	61	13	63	NS
Leucocitos							
(células/mm <sup>3</sup> )	6100	1954	5900	5440	2065	5000	NS
Linfocitos							
(células/mm <sup>3</sup> )	1511	110	1454	1002	545	800	NS
TSH pretx (Mu/L)	2,0	0,33	1,9	1,79	0,49	2,0	NS
T3 pretx (mcg/dl)	1,1	0,5	1,5	0,89	0,23	0,98	NS
T4l pretx							
(mcg/dl)	1,2	0,13	1,17	1,0	,21	1,0	NS
T3/T4l pretx	0,95	0,46	1,2	0,89	0,14	0,91	NS
Sexo (V/M)		4/2			9/3		NS
Child (C/AB)		3/3			2/10		NS
Ascitis (Sí/No)		3/3			8/4		NS
HDA (Sí/No)		1/5			6/6		NS
Encefalopatía (Sí/No)		2/4			1/11		NS

Tabla 26. Variables pretrasplante del estudio de la prueba del MEGX como marcador de la supervivencia precoz del paciente. A. prot.:Actividad de protrombina. HDA: Hemorragia digestiva alta.

<u>Estado del paciente al alta hospitalaria</u>							
<u>Muerto (n=6)</u>				<u>Vivo (n=12)</u>			
Media	DS	Mdna		Media	DS	Mdna	P
Consumo							
intraoperatorio							
de hemoderivados:							
- Plasma							
(unidades)	65,4	36,6	67	27,9	27,1	19	<0,05
- Hematíes							
(unidades)	45,5	38,8	38	16	15,5	10	NS
- Plaquetas							
(unidades)	8,2	8,1	6	4,7	4,6	5	NS
Edad donante							
(años)	36	10,5	40	34,2	16,4	25	NS
T. isquemia							
(minutos)	390	182	300	386	62	390	NS
Hemorragia							
intraabdominal							
postoper. (Sí/No)		4/2			2/10		0,057
Trombosis arteria							
hepática (Sí/No)		1/5			0/12		NS
Complic.							
biliares (Sí/No)		1/5			0/12		NS
Trombosis vena							
cava/porta (Sí/No)		1/5			0/12		NS
I. bacteriana (Sí/No)		2/4			2/10		NS
I. vírica (Sí/No)		3/3			3/9		NS
I. micótica (Sí/No)		1/5			0/12		NS

Tabla 27. Variables intraoperatorias y postrasplante del estudio de la prueba del MEGX pretrasplante como marcador de la supervivencia precoz de los pacientes con trasplante hepático. Postoper: postoperatoria

### PROTOCOLO 3. ESTUDIO DE LA UTILIDAD DEL TEST DEL MEGX POSTRASPLANTE COMO MARCADOR PRECOZ DEL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO.

En este protocolo se incluyeron los 45 enfermos trasplantados consecutivamente entre noviembre del 90 y junio del 92. De estos 45 pacientes se excluyeron, posteriormente, 12 pacientes por estudio incompleto o por haber sido retrasplantados durante los diez primeros días postrasplante. Se admitieron los 33 pacientes restantes.

La edad media de los 33 pacientes incluidos en este protocolo fue de 42,3 años. Cinco pacientes fallecieron durante el primer mes, lo que representa una mortalidad del 15% durante el primer mes postrasplante. Veinticinco pacientes eran varones y 8 eran mujeres. De los 33 pacientes estudiados 9 se encontraban en estadio A de Child, 15 en estadio B y 9 en estadio C. La etiología de la enfermedad de base de los enfermos considerados en este protocolo queda expresada en la tabla 28.

Enfermedad de base	N	(%)
Cirrosis postnecrótica	23	(69)
Hepatopatía colestásica	3	(9)
Cirrosis criptogenética	3	(9)
Hepatocarcinoma sobre hígado sano	2	(6)
Enfermedad de Wilson	1	(3)
Hepatitis fulminante	1	(3)

Tabla 28. Enfermedad de base de los enfermos incluidos en el estudio de la prueba del MEGX como marcador precoz del rechazo agudo del injerto.

Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos como sigue: pacientes con disfunción del injerto por episodio de rechazo agudo del injerto durante los primeros 8 días del trasplante (grupo I, n= 16); pacientes con normofunción del injerto durante los primeros 8 días (grupo II, n = 12) y pacientes con disfunción del injerto durante los primeros 8 días por causa técnica no inmunológica, a consecuencia de la cual fallecieron (grupo III, n = 5). Los pacientes de este último grupo (grupo III) presentaron una función del injerto muy deficiente y obtuvieron una puntuación muy baja en la prueba del MEGX (tabla 30). Este fue el motivo por el cual han sido incluidos en un grupo aparte. La puntuación media en la escala de Child-Pugh media de los pacientes del grupo I fue de 7,6 puntos y la del grupo II de 8,2 puntos.

En el grupo de los pacientes con rechazo agudo (grupo I) se observó a un descenso significativo ( $p < 0,05$ )

en los niveles séricos de MEGX a partir del 6° día postrasplante. En el grupo II (sin rechazo del injerto), no hubo cambios significativos en la prueba del MEGX en el período estudiado (tabla 29). Cuando comparamos ambos grupos entre sí comprobamos que el valor medio del MEGX del 4° día postrasplante fue significativamente superior ( $p < 0,05$ ) en los pacientes que posteriormente desarrollaron rechazo del injerto (grupo I  $110 \pm 67$  ng/dl) que en los pacientes con normofunción del injerto y sin rechazo (grupo II,  $64 \pm 56$ ,  $p < 0,05$ )

Respecto a los niveles de las transaminasas ASAT y ALAT, en el grupo II (sin rechazo) se puso de manifiesto un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) de sus niveles en ambos grupos durante el período de tiempo estudiado. Sin embargo, en el grupo I (con rechazo) el descenso observado no alcanzó significación estadística (tablas 31 y 32).

La GGT se incrementa progresiva y significativamente en los pacientes de los grupos I y II. Es sin embargo en el grupo I (con rechazo agudo), donde esta elevación es más temprana, alcanzando significación estadística en el día 4° postrasplante (tabla 33).

En los pacientes que presentaron episodio de rechazo agudo (grupo I) los niveles plasmáticos de bilirrubina aumentaron significativamente ( $p < 0,05$ ) a partir del día 4° postrasplante (tabla 34). Esta evolución no se observó en los pacientes del grupo II (sin rechazo agudo).

El comportamiento de la fosfatasa alcalina en los pacientes con rechazo del injerto es semejante al de la



prueba del MEGX en cuanto al perfil temporal. Es decir, muestra un cambio significativo (en este caso incremento) en el 6° día postrasplante respecto al 2° día postrasplante (tabla 35).

La actividad de protrombina no se modifica significativamente en el grupo I. En los pacientes que no presentaron rechazo agudo (grupo II) se comprueba un progresivo incremento ( $p<0,05$ ) de la actividad de protrombina (tabla 36).

MEGX (ng/dl)				
	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	104+-64	110+-67	77+-53	+-30
Sin rechazo (n = 12)	64+-40	64+-56	47+-36	54+-30
p	NS	<0,05	NS	

Tabla 29. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de la prueba del MEGX (ng/dl) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \*  $p<0,05$ .

## MEGX (ng/dl)

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Fallecidos causa técnica (n = 5)	33+-36	46+-40	69+-72	16+-7

Tabla 30. Evolución durante los primeros 8 días postrasplante de la prueba

del MEGX (ng/ml) en trasplantados hepáticos que han presentado disfunción severa del injerto por causa técnica no inmunológica.

## ASAT (u/l)

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	360+-592	117+-98	129+-143	142+-183
Sin rechazo (n = 12)	771+-1139	257+-294	414+-1155	197+-322
P	NS			

Tabla 31. Evolución durante los primeros 8 días postrasplante de los valores séricos de ASAT (u/l) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \* p < 0,05

# ALAT (u/l)

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	600+-687	371+-287	394+-254	477+-579
Sin rechazo (n = 12)	758+-996	545+-682	591+-943	327+-549
P	NS			

Tabla 32. Evolución durante los primeros 8 días postrasplante de los valores séricos de ASAT (u/l) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto en ese período de tiempo.

\* p <0,05

# GGT (u/l)

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	125+-67	219+-121	326+-203	307+-129
Sin rechazo (n = 12)	103+-67	179+-185	204+-137	297+-228
P	NS	<0,05	NS	

Tabla 33. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de los valores séricos de GGT en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \* P <0,05.

**BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)**

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	5+-3,5	7,6+-5,2	10,7+-4,8	12+-5,7
Sin rechazo (n = 12)	14,4+-13,5	17,4+-13,7	16,4+-12,8	14+-13,1
P	<0,05		NS	

Tabla 34. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de los niveles séricos de bilirrubina total (mg/dl) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \*  $p < 0,05$

**FOSFATASA ALCALINA (u/l)**

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	91+-40	108+-56	142+-72	171+-63
Sin rechazo (n = 12)	77+-32	87+-40	107+-62	97+-69
P	NS		<0,05	

Tabla 35. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (u/l) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \*  $p < 0,05$ .

# ACTIVIDAD DE PROTROMBINA (%)

	Día postrasplante			
	2	4	6	8
Con rechazo (n = 16)	71+-17	68+-11	67+-9	67+-15
Sin rechazo (n = 12)	57+-17	59+-13	69+-19	74+-23
P	NS			

Tabla 36. Evolución durante los primeros 8 días postrasplante de la actividad de protrombina (%) en trasplantados hepáticos según que hayan desarrollado o no rechazo agudo del injerto durante ese período de tiempo. \* p <0,05.

**PROTOCOLO 4. ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LA PRUEBA DEL MEGX POSTRASPLANTE COMO MARCADOR DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE DURANTE EL PRIMER MES POSTRASPLANTE.**

Para el estudio de la prueba del MEGX realizada durante los primeros días tras el trasplante hepático como marcador de la mortalidad del paciente durante el primer mes los pacientes se distribuyeron como sigue: pacientes fallecidos durante el primer mes postrasplante (grupo I, n = 5) y pacientes que sobrevivieron al primer mes (grupo II, n = 28).

De todas las variables consideradas en el protocolo 4 sólo hubo diferencias significativas entre ambos grupos (fallecidos y supervivientes) en 3 de ellas: la prueba del MEGX, los niveles séricos de GGT y la actividad de protrombina (tablas 37, 38 y 39).

En relación a la prueba del MEGX, el grupo de los pacientes fallecidos tuvo valores significativamente inferiores ( $33 \pm 36$  y  $16 \pm 7$  ng/dl) a los del grupo de supervivientes ( $86 \pm 57$  y  $53 \pm 29$  ng/dl) en los días 2° y 8° postrasplante ( $p=0,01$  y  $p=0,003$ , respectivamente, tabla 37).

La actividad de protrombina durante todo el período analizado fue inferior en el grupo de los pacientes fallecidos que en la del grupo de los pacientes supervivientes (tabla 38). La determinación correspondiente al 2° día postrasplante fue significativamente inferior ( $43 \pm 9$  %) en el grupo I en relación a la del grupo de los

pacientes supervivientes ( $61 \pm 18$  %,  $p=0,009$ ).

La tercera variable que mostró un comportamiento distinto significativamente entre ambos grupos (fallecidos y supervivientes ) fue el nivel plasmático de la GGT (tabla 36). En los días 4°, 6° y 8° postrasplante el grupo de los pacientes supervivientes presentó niveles significativamente superiores ( $202 \pm 150$ ,  $270 \pm 183$ ,  $302 \pm 179$  u/l) que el grupo de los pacientes fallecidos ( $79 \pm 74$ ,  $120 \pm 163$ ,  $139 \pm 197$  u/l;  $p=0,014$ ,  $p=0,012$  y  $p=0,028$  respectivamente).

MEGX (ng/dl)

Día postrasplante	2	4	6	8
Supervivientes (n = 28)	86 $\pm$ 57	90 $\pm$ 65	64 $\pm$ 48	53 $\pm$ 29
Fallecidos (n = 5)	33 $\pm$ 36	45 $\pm$ 40	69 $\pm$ 72	16 $\pm$ 7
P	0.01	NS	NS	0,003

Tabla 37. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de la prueba del MEGX (ng/dl) en pacientes con trasplante hepático según que falleciesen o no durante el primer mes postrasplante.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA (%)

Día postrasplante	2	4	6	8
Supervientes (n = 28)	61 +/- 18	64 +/- 12	68 +/- 15	70 +/- 19
Fallecidos (n = 5)	43 +/- 9	60 +/- 12	60 +/- 16	53 +/- 17
P	0,009	NS	NS	NS

Tabla 38. Evolución durante los primeros 8 días postrasplante de la actividad de protrombina (%) en con trasplante hepático según que falleciesen o no durante el primer mes postrasplante.

GGT (u/l)

Día postrasplante	2	4	6	8
Supervivientes (n = 28)	116 +/- 67	202 +/-150	270 +/- 183	302 +/- 179
Fallecidos (n = 5)	67 +/- 77	79 +/-74	120 +/-163	139 +/- 197
P	NS	0,014	0,012	0,028

Tabla 39. Evolución durante los 8 primeros días postrasplante de los niveles séricos de GGT (u/l) en pacientes con trasplante hepático según que falleciesen o no durante el primer mes postrasplante.



## **V.-DISCUSSION**

En esta sección se discutirán de manera sucesiva los distintos protocolos que constituyen el contenido de este trabajo de Tesis Doctoral.

## **PROTOCOLO 1. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO.**

### **1.1. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.**

El trasplante hepático es considerado en la actualidad como el tratamiento de elección para muchos pacientes portadores de hepatopatía para los que no existe una opción terapéutica válida<sup>99</sup>. Esto es debido a que en los últimos años, tras la introducción de ciclosporina, se están logrando supervivencias al año de los pacientes trasplantados superiores al 70%<sup>100</sup>.

En nuestros enfermos la supervivencia global en el momento del alta hospitalaria tras el trasplante fue del 67%. Cincuenta y cuatro de los 161 pacientes trasplantados fallecieron durante el período analizado. En 16 (29,6%) ocasiones el injerto funcionaba adecuadamente en el momento del fallecimiento.

Al igual que lo demostrado por otros autores en estudios precedentes<sup>54</sup>, en nuestro trabajo no existió correlación entre la edad del paciente receptor y la supervivencia al alta hospitalaria de los mismos. Otros autores, sin embargo, han evidenciado que los pacientes cuya edad se encontraba entre 15 y 29 años tuvieron una

serie no incluía pacientes pediátricos, es oportuno señalar que la supervivencia tras el trasplante es superior en los niños que en los adultos<sup>101</sup>.

Algunos autores<sup>35</sup> ha encontrado un supervivencia superior en pacientes con identidad de grupo sanguíneo (ABO). En nuestra serie no hubo diferencia en la supervivencia precoz entre los pacientes con identidad ABO en relación a los pacientes cuyo grupo sanguíneo ABO era compatible pero no idéntico. Como se indicó en la sección de resultados en ningún caso hubo incompatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor.

La puntuación en la escala de Pugh es un buen marcador de la función hepática<sup>6</sup>. En consonancia con este hecho, el grupo de los pacientes que fallecieron tuvieron una puntuación media en la escala de Pugh significativamente superior ( $p < 0,001$ ) a la de los pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria del ingreso en que se efectuó el trasplante hepático. En esta misma línea, M. Oellerich y colaboradores<sup>90</sup> encontraron que el test de Pugh (junto al MEGX y a la vida media del verde de indocianina) era un parámetro independiente asociado con la supervivencia al año en un estudio sobre 101 pacientes cirróticos.

La clasificación de Child, que también refleja el grado de deterioro del funcionalismo hepático, guarda relación con la mortalidad del paciente con trasplante hepático<sup>6</sup>. En la presente serie, los pacientes pertenecientes al estadio C de Child (con peor funcionalismo hepático) tuvieron una mortalidad mayor que el resto de los pacientes ( $P < 0,01$ ).

Concluimos que los pacientes cuya hepatopatía está más evolucionada en el momento del trasplante presentan un peor pronóstico vital. Por consiguiente, para mejorar la supervivencia postrasplante los pacientes deberían ser trasplantados en estadios menos evolucionados de su enfermedad. BW Shaw y cols<sup>4</sup> demostraron una relación positiva entre la supervivencia durante los primeros 6 meses y las siguientes variables pretrasplante: cifra de bilirrubina, presencia de malnutrición, antecedentes de encefalopatía hepática y actividad de protrombina. Estas variables están recogidas en la clasificación de Child, claramente relacionada con la supervivencia precoz en nuestro trabajo.

Los pacientes con cirrosis criptogenética, pertenecientes a nuestra serie, tuvieron un peor pronóstico vital que el resto ( $p=0,003$ ). No consideramos que la presencia de este tipo de hepatopatía condicione por sí misma un peor pronóstico, sino que en estos pacientes, en nuestra serie, concurrían una serie de circunstancias que empeoraban su pronóstico vital. En este grupo había muchos pacientes con hepatopatías evolucionadas (basándonos en la puntuación obtenida en la clasificación de Child-Pugh).

Los pacientes con neoplasias hepáticas tienen un buen pronóstico vital a corto plazo<sup>55</sup>, que empeora ostensiblemente a medio plazo<sup>103,104</sup> (30% de supervivencia a los 3 años) fundamentalmente debido a la aparición de recidivas de la neoplasia. En el presente estudio, en el que hemos considerado la supervivencia al alta hospitalaria, no hemos encontrado que los pacientes con neoplasia tuvieran una

supervivencia peor que el resto de los pacientes, tal y como era esperable teniendo en consideración lo anteriormente expuesto. En un estudio<sup>105</sup> se demostró un peor pronóstico en los pacientes con colangitis esclerosante debido a una incidencia muy elevada de rechazo del injerto y con neoplasias hepatobiliares por la aparición de recidivas. BW Shaw, en una serie de 118 pacientes, no encontró relación entre la etiología de la enfermedad y el pronóstico vital a los 6 meses tras el trasplante hepático<sup>44</sup>.

En trabajos precedentes<sup>12</sup> se puso de manifiesto que la insuficiencia renal en el receptor condicionaba un peor pronóstico vital para el paciente. Basándonos en este hecho nuestro grupo ha evitado, en lo posible, trasplantar a pacientes con insuficiencia renal. En nuestra serie sólo 14 pacientes tenían cifras de creatinina superior a 1,3 mg/dl. Como cabría esperar estos pacientes presentaron una supervivencia precoz peor que los pacientes sin insuficiencia renal ( $p=0,04$ ).

La triyodotironina ( $T_3$ ) se obtiene, fundamentalmente, mediante la desyodización periférica de la tiroxina ( $T_4$ ). Este fenómeno se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado. Los niveles plasmáticos de  $T_3$ ,  $T_4$  y el cociente  $T_4/T_3$  podrían reflejar, en cierto modo, el funcionalismo hepático. En consonancia con este razonamiento hemos encontrado que los pacientes fallecidos tuvieron niveles plasmáticos pretrasplante de  $T_4$  total y  $T_4$  libre superiores y de  $T_3$  inferiores a los de los supervivientes. También los cocientes  $T_3/T_4$  total y  $T_3/T_4$  libre fueron inferiores en los fallecidos.

Estas diferencias, sin embargo, no alcanzaron significación estadística. Nuestros resultados, esperables desde un punto de vista fisiopatológico, no han corroborado los hallazgos obtenidos por Van Thiel y cols<sup>106</sup>. Estos autores encontraron valores superiores de  $T_4$  e inferiores de  $T_3$  pretrasplante ( $p < 0,01$ ) en el grupo de los supervivientes tras al trasplante en comparación con el grupo de fallecidos, tanto en lista de espera como tras el trasplante hepático. Este hallazgo es, en nuestra opinión, sorprendente dado que los pacientes con mejor supervivencia (y con un presumible mejor funcionalismo hepático pretrasplante) deberían haber presentado unos niveles superiores pretrasplante de  $T_3$  que los de los pacientes que fallecieron tras el trasplante o en lista de espera.

La escasez de donantes en relación al creciente número de pacientes que necesitan un trasplante de hígado obligan a que estos permanezcan en lista de espera un tiempo mayor al que sería deseable. En nuestra serie el tiempo en lista de espera fue menor en el grupo de los fallecidos ( $p = 0,03$ ). Esto es debido a que los pacientes con una peor situación clínica basal (y con peor pronóstico vital) tienen preferencia para recibir los injertos disponibles en un momento determinado. Es importante destacar, por otra parte, que los pacientes que inicialmente se encontraban en mejor situación general sufren un deterioro clínico (empeorando su pronóstico vital) proporcional al tiempo que permanecen en lista de espera. Teniendo en cuenta los buenos resultados del trasplante hepático en el momento actual y la mayor

mortalidad de los pacientes con hepatopatías más avanzadas sería razonable trasplantar preferentemente a los pacientes admitidos para trasplante hepático que se encuentren en una mejor situación basal.

Un tiempo de isquemia prolongado condiciona un mayor deterioro del injerto y a su vez una mayor probabilidad de fallo primario del injerto. Nosotros hemos encontrado que el grupo de los fallecidos tuvo un tiempo de isquemia superior al de los supervivientes. La diferencia, sin embargo, no alcanzó significación estadística ( $p = 0,061$ ). Un tiempo de isquemia prolongado condiciona un mayor daño de preservación en el injerto y con ello un peor pronóstico vital. Otros autores<sup>33</sup> han demostrado que los pacientes retrasplantados por daño isquémico del injerto tenían una supervivencia al año peor (20%) que la de los retrasplantados por rechazo crónico o trombosis de la arteria hepática (60%). En nuestra serie hubo 7 pacientes que desarrollaron fallo primario del injerto sin que existiese asociación estadística con la mortalidad, probablemente debido al escaso número de pacientes que desarrollaron esta complicación.

El consumo de hemoderivados varía en función de la duración y dificultad de la cirugía, la intensidad de la coagulopatía y el estado basal del paciente<sup>35</sup>, circunstancias que, lógicamente, deberán influir en el pronóstico vital. En nuestra serie el grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario después del trasplante hepático necesitaron una cantidad mayor de concentrados de hematíes ( $p < 0,001$ ), de unidades de plasma ( $p < 0,001$ ) y de unidades de

plaquetas ( $p < 0,05$ ) durante la cirugía que el grupo de los supervivientes. Debido a las grandes diferencias en los requerimientos de hemoderivados en los distintos pacientes debemos analizar las medianas, además de las medias. En nuestra serie las medianas de ambos grupos también se diferenciaron significativamente. En un estudio<sup>34</sup> realizado sobre 160 pacientes trasplantados, las pérdidas hemáticas (junto con la presencia de encefalopatía hepática, malnutrición, bilirrubina sérica elevada, AP disminuida) tuvieron correlación con la supervivencia a los 6 meses. El factor que más se relacionaba con la mortalidad fue la necesidad de más de 40 concentrados de hematíes durante la cirugía. Con lo expuesto hasta este momento hemos puesto de manifiesto que en la supervivencia precoz del paciente influyen factores presentes antes del trasplante y otros relacionados con la cirugía trasplantadora. A continuación analizaremos como una serie de acontecimientos ocurridos en el período postrasplante también influyen en la supervivencia precoz del paciente.

La aparición de hemorragia intraabdominal postoperatoria está relacionada con la intensidad de la hemorragia intraoperatoria (que a su vez se relaciona con la intensidad de las adherencias del hígado primitivo) y la integridad funcional del órgano trasplantado<sup>35,36</sup>. Si el paciente se mantiene en el quirófano hasta que recobre una hemostasia adecuada (objetivada mediante unos resultados adecuados en el tromboelastógrafo, del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada), la hemorragia



postoperatoria se deberá, casi con certeza, a una causa corregible quirúrgicamente (con frecuencia una fuga de alguna anastomosis vascular). En nuestros pacientes la aparición de hemorragia postoperatoria se relacionó sensiblemente con la supervivencia ( $p < 0,001$ ).

Las circunstancias que favorecen la trombosis de la vena porta son el daño del lecho venoso esplácnico del receptor (por un shunt porto-sistémico, esplenectomía u otra intervención quirúrgica), la existencia de trombosis de la porta en el donante, el traumatismo esplénico del donante y una excesiva corrección de los déficits hemostáticos (que a veces provocan poliglobulia)<sup>39</sup>. Su gravedad está relacionada con el momento de aparición. En el postrasplante inmediato la trombosis de la vena porta comporta una gravedad semejante a la trombosis de la arteria hepática. Los 4 pacientes que presentaron trombosis de la porta o de vena cava inferior 4 fallecieron ( $P < 0,01$ ). Tres de ellos también padecieron hemorragia intraabdominal postoperatoria y 2 infección micótica. La asociación de éstas complicaciones postoperatorias graves pudo haber influir en el desenlace fatal de estos enfermos.

La presencia de rechazo agudo del injerto y su severidad están relacionados con la mortalidad<sup>52</sup>. Sheil y cols.<sup>107</sup> en su serie sobre 76 pacientes encontraron que los pacientes con rechazo del injerto severo tenía una supervivencia al año del 31% (por infecciones asociadas a inmunosupresión) que era significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) a la de los pacientes con rechazo de intensidad leve o moderada. En nuestros

pacientes la aparición de rechazo agudo corticorresistente se acompañó de una mortalidad elevada ( $p < 0,001$ ). Este grupo de pacientes tenía una peor situación basal pretrasplante y desarrollaron un mayor número de complicaciones como la hemorragia intraabdominal postoperatoria. También desarrollaron un número mayor de infecciones micóticas de las que pudieron ser responsable los fármacos inmunosupresores empleados en este tipo de situaciones.

La infección es la principal causa de muerte en los pacientes con trasplante hepático. Las infecciones micóticas son las que condicionan un pronóstico peor<sup>43</sup>. En nuestros pacientes la aparición de infección micótica ( $p < 0,01$ ,  $X^2=10,14$ ) y bacteriana ( $p < 0,01$ ,  $X^2=6,27$ ) se correlacionó positivamente con la mortalidad. Algunos de los factores que influyen en la aparición de la infección micótica son el uso (y dosis empleada) de esteroides pre y postoperatorios, el estado clínico pretrasplante del paciente, el consumo de hemoderivados, la duración de la intervención, el método de reconstrucción biliar, el uso prolongado de antibióticos, las infecciones bacterianas, las complicaciones vasculares, el número de reintervenciones postrasplante y la reintubación<sup>110</sup>. En un trabajo de 93 pacientes trasplantados<sup>12</sup> consecutivos, la mortalidad de los pacientes que sufrieron infección en el período postrasplante precoz fue del 70% y la de los pacientes que no tuvieron infección fue del 7% ( $p < 0.001$ ). En este mismo trabajo se evidenció que de 27 parámetros clínicos y bioquímicos analizados, un valor elevado de creatinina y bilirrubina sérica, el recuento linfocitario, el recuento

granulocitario y el nivel sérico de IgG se asociaron con una incidencia significativamente superior ( $p<0.05$ ) de infección precoz. El factor preoperatorio independiente con un mayor valor predictivo en relación a la infección postrasplante fue la creatinina sérica ( $p<0.001$ ). Un valor pretrasplante superior a 1.58 mg/dl tenía una sensibilidad del 69% en la predicción de la infección postrasplante. Esta relación de cifras elevadas de creatinina con la infección (y por tanto con la mortalidad) nos ha inducido a no aceptar como candidatos a pacientes con insuficiencia renal, siempre que esto ha sido posible.

La mortalidad del paciente no se relacionó con el sexo, grupo sanguíneo o el factor Rh.

De las variables incluidas en el estudio multivariante, las variables independientes más importantes fueron: la puntuación de Pugh ( $p=0,0002$ ;  $OR=6$ ), la hemorragia intraabdominal postoperatoria ( $p=0,0001$ ;  $OR=5,9$ ) y la infección micótica ( $p=0,03$ ;  $OR=3,5$ ). La variable más importante ha sido la puntuación de Pugh. Es decir, lo que más influye en la pérdida del paciente es el grado de deterioro de su hígado. Cuanto peor sea la función hepática del paciente en el momento del trasplante menor será la probabilidad de que sobreviva al alta hospitalaria. Este resultado nos alentaría a realizar el trasplante a pacientes que no presenten un deterioro importante del funcionalismo hepático; evitando, en lo posible, una permanencia en lista de espera larga que ensombrezca su pronóstico vital. Si el Pugh representa el grado de deterioro de la función del

hígado antes del trasplante, en la aparición de hemorragia intraabdominal y de infección micótica influyen además la cirugía trasplantadora y el período postrasplante respectivamente. La calidad de la cirugía aplicada es de primordial importancia para prevenir, en lo posible, la hemorragia intraabdominal. Por otra parte el empleo restrictivo de esteroides y antibióticos, una disminución de las infecciones bacterianas y una cirugía óptima que evite las complicaciones postrasplante y, por tanto, las reintervenciones disminuirá la aparición de infecciones micóticas. Un punto de máximo interés es mejorar la eficacia de la profilaxis antimicótica farmacológica.

Vemos, por tanto, que en cada variable encontrada en el análisis multivariante (Pugh, hemorragia intraabdominal postrasplante e infección micótica) influyen un gran número de circunstancias relacionadas con el período pretrasplante, la cirugía y el postoperatorio. El gran número de factores que influyen en la supervivencia condiciona que sea muy difícil encontrar en el presente (y probablemente en el futuro cercano) marcadores que considerados de manera individual sean útiles para predecir el pronóstico vital. Un estudio(111) demostró que un sistema de puntuación que tuvo en cuenta variables complementarias como el débito diario de bilis, la actividad de protrombina postoperatoria, el pico máximo de transaminasas en el postoperatorio inmediato, la aparición de encefalopatía hepática postoperatoria, la insuficiencia renal y la inestabilidad hemodinámica predijo de manera adecuada la mortalidad a los 12 meses.

MS Robert y cols.<sup>58</sup> estudiaron los factores relacionados con la supervivencia en distintos momentos tras la realización del trasplante. Estos autores encontraron que la supervivencia a la cirugía estaba relacionada con la existencia de cirugía previa sobre el cuadrante abdominal superior derecho y la cifra de creatinina pretrasplante, también que la supervivencia a los 30 días postrasplante estaba influida por la cifra de creatinina pretrasplante y con la estancia en la UCI pretrasplante, y finalmente que las siguientes circunstancias estaban relacionadas con el pronóstico vital a largo plazo: la infección, malnutrición y los niveles de albúmina y bilirrubina pretrasplante, una reacción crossmatch positiva y el recibir un retrasplante.

## 1.2. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.

Cuarenta y nueve de los 161 pacientes perdieron el injerto durante el ingreso en el que se efectuó el TH. Esto representa el 30,4% del conjunto global de los enfermos. Treinta y ocho (70%) pacientes perdieron el injerto y también fallecieron y los 11 restantes sobrevivieron tras ser retrasplantados. Dado que la mayoría de los pacientes que perdieron el injerto también fallecieron existe bastante concordancia entre las variables relacionadas con la pérdida del paciente y las relacionadas con la pérdida del injerto.

Al igual que en el caso de pérdida del paciente, los enfermos que perdieron el injerto presentaban una puntuación mayor en la prueba del Pugh ( $p=0,001$ ). También la pertenencia al grupo C de Child se asoció con la pérdida del injerto ( $p=0,056$ ). Es decir, los enfermos que antes del trasplante poseen una función hepática peor también tienen una mayor probabilidad de perder el injerto después del trasplante.

Los pacientes que perdieron el injerto tuvieron un consumo de unidades de plasma y de concentrados de hematíes durante la cirugía superior a los pacientes que no perdieron el injerto ( $p=0,001$  y  $p=0,01$ ; respectivamente). Como previamente se ha señalado, este consumo está condicionado por las dificultades técnicas, calidad y duración de la cirugía practicada, el grado de coagulopatía durante la misma y el estado del paciente y del injerto. Aunque el consumo de plaquetas fue superior en los que perdieron el injerto no se alcanzó significación estadística.

La hemorragia intraabdominal postoperatoria se relaciona de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado = 14,09) con la pérdida del injerto y fue la causa directa de pérdida del paciente en 10 casos. Una intervención quirúrgica adecuada técnicamente, realizada con minuciosidad y que consiga una hemostasia adecuada, disminuye la probabilidad de que aparezca de esta complicación. Otros factores que también influyen en la aparición de hemorragia intraabdominal postoperatoria y que son menos modificables son el estado del paciente, el estado del injerto, la coagulopatía severa o la cirugía previa.

Los pacientes con trombosis de la arteria hepática o con trombosis de la cava y/o porta, y por tanto con una dificultad para su vascularización, tuvieron una incidencia significativamente superior ( $p = 0,02$  y  $p = 0,007$  respectivamente) de pérdida del injerto. Un trabajo<sup>112</sup> demostró que la existencia de un Ph  $< 7,32$  en la mucosa gástrica (obtenido mediante una micropipeta), relacionado con la inestabilidad hemodinámica durante la cirugía, predijo el desarrollo de complicaciones postoperatorias como el fallo primario del injerto.

Siete pacientes tuvieron fallo primario del injerto (FPI). Esta grave situación provocó la pérdida del injerto en todos los casos ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado = 13,4). Entre los factores que se han relacionado con el desarrollo de FPI se encuentran la edad, el tiempo de protrombina y el de tromboplastina parcial activada intraoperatoria, las necesidades de plasma y de hematíes durante la cirugía, el

consumo de  $O_2$  durante la cirugía, la concentración de bicarbonato sérico en el momento de la recirculación y la frecuencia cardíaca al ingreso en la unidad de recuperación<sup>113,114</sup>. J. Forster y cols<sup>115</sup> hallaron, en su serie sobre 50 pacientes, que la producción de bilis las primeras 24 horas y que los niveles de ASAT y factor VIII en plasma a las 4 horas del desclampaje de la porta eran unos indicadores precisos de la presencia de fallo primario del injerto.

La existencia de rechazo agudo corticorresistente influyó de manera decisiva en la viabilidad del hígado trasplantado ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado=34,4). Esto es debido a la escasez de recursos terapéuticos disponibles para mejorar esta situación y a la severidad del rechazo.

Finalmente, el desarrollo de infección bacteriana o micótica contribuyó de manera significativa a la pérdida del injerto ( $p < 0,001$ ; chi-cuadrado = 5,98 y  $p < 0,05$ ; chi-cuadrado = 4,12 respectivamente). La pérdida del injerto se atribuyó a una infección generalizada en 14 (28,5%) de los 49 casos.

El grupo sanguíneo, el factor Rh, la identidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor, el tipo de inmunosupresión empleada, las infecciones víricas y la aparición de complicaciones biliares (probablemente por un número insuficiente de casos), no se asociaron de manera significativa con la pérdida del hígado trasplantado.

El resultado del análisis de regresión múltiple indica que las variables significativas independientes de mayor



relevancia son: la infección bacteriana postrasplante ( $p=0,01$ ;  $OR= 2,9$ ), la hemorragia postoperatoria ( $p=0,02$ ;  $OR=2,8$ ) y el consumo de plasma durante la cirugía ( $p=0,082$ ;  $OR=2,3$ ). La infección es el principal escollo que debe superar el paciente sometido a trasplante hepático. El principal factor de riesgo para la aparición de infección bacteriana es la técnica quirúrgica y sus complicaciones, también influyen la duración de la cirugía, la apertura de la luz intestinal y la isquemia y éstasis venoso del intestino durante la fase anhepática<sup>40</sup>. En la aparición de hemorragia intraabdominal postoperatoria y en la magnitud de los requerimientos de plasma durante la cirugía influyen la dificultad de la cirugía y el funcionalismo del injerto en los primeros momentos tras su implantación<sup>35</sup>. Al igual que ocurre con la supervivencia precoz del paciente, existen un gran número de factores que influyen en la supervivencia del injerto. Entre ellos destacan: el estado clínico del paciente pretrasplante, el estado del hígado donante, el daño que sufre éste hasta que empieza a funcionar en el paciente receptor, las dificultades, duración y calidad de la cirugía, el funcionalismo hepático postrasplante y la aparición de complicaciones postrasplante<sup>15</sup>. Para mejorar el pronóstico del injerto deberíamos trasplantar a los pacientes con mejor situación basal, mejorar la calidad técnica de la cirugía y ser más eficaces en la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones postrasplante. Otros autores<sup>116,117</sup> han demostrado que teniendo en cuenta sólo las características del donante no se puede predecir la función del injerto; y

que, sin embargo, si se consideran un conjunto de mayor de variables del donante y del receptor (edad del donante, estado clínico del receptor, uso de sustancias vasopresoras, transfusiones intraoperatorias, tiempo de isquemia fría y caliente, actividad de protrombina y cifra máxima de ALAT y ASAT) sí existe correlación significativa ( $p<0,001$ ) con la supervivencia del injerto.

## PROTOCOLO 2. PRUEBA DEL MEGX PRETRASPLANTE COMO MARCADOR DE LA SUPERVIVENCIA PRECOZ DEL PACIENTE.

Aunque el valor de la prueba del MEGX pretrasplante del grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso fue inferior ( $25 \pm 31$  ng/ml) a la del grupo de los supervivientes ( $32 \pm 25$  ng/ml), esta diferencia no alcanzó significación estadística. En ambos grupos la cifra media está claramente por debajo de 50 ng/ml, rango de valores correspondiente a pacientes con disfunción hepática grave(82). En pacientes con hepatopatía grave Oellerich(85) encontró que la probabilidad de supervivencia superior a 120 días (sin realizar trasplante hepático) era significativamente superior para pacientes con una prueba del MEGX superior a 12 ng/ml. En nuestra serie encontramos que 2 pacientes del grupo de los fallecidos presentaban un valor del MEGX inferior a 12 ng/ml, mientras que no hubo ningún paciente en el grupo de los supervivientes que tuviera un valor tan bajo.

La ausencia de correlación de la prueba del MEGX pretrasplante con la supervivencia precoz postrasplante podría explicarse, como se ha expuesto en el apartado precedente, por que existe una diversidad de factores, tanto relacionados con el estado del injerto como con la cirugía y el período postrasplante, que en mayor o menor medida condicionan la supervivencia precoz del paciente.

Como se señaló en el apartado de resultados sólo existieron diferencias significativas en la edad, menor en

los fallecidos y en las necesidades de plasma en la cirugía  
(mayor en los fallecidos).

### **PROTOCOLO 3. PRUEBA DEL MEGX POSTRASPLANTE COMO MARCADOR PRECOZ DE LOS EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO DEL INJERTO.**

Dieciséis pacientes de los 33 pacientes incluidos en este protocolo desarrollaron rechazo agudo del injerto durante los primeros 8 días postrasplante, arrojando un incidencia de rechazo agudo del 48 % en el período analizado.

En un estudio realizado sobre 13 pacientes con trasplante hepático que desarrollaron rechazo agudo del injerto hubo un descenso en la prueba del MEGX antes de que se produjeran elevación en las pruebas de función hepática o cambios histológicos sugestivos de rechazo (92). En una serie de pacientes pediátricos TJ Schoroeder(93) evidenció un descenso del MEGX del 25% sobre las cifras previas coincidiendo con o inmediatamente tras la aparición del rechazo agudo del injerto en todos los casos .

En nuestra serie, el grupo de pacientes con rechazo agudo del injerto evidenció un descenso significativo de la prueba del MEGX en el día 6°. Este descenso no se puede considerar precoz ya que cuando se produjo este descenso la presencia del rechazo ya se había sospechado mediante los métodos habituales (ictericia, elevación de transaminasas, etc). Ateniéndonos a nuestros resultados no podemos pues considerar, en contra de lo encontrado por otros autores<sup>92,93</sup>, que la prueba del MEGX pueda considerarse adecuada para el diagnóstico precoz de los episodios de rechazo agudo del injerto.

Los niveles séricos de bilirrubina y de GGT se elevan

significativamente el 4° día postrasplante en el grupo I (con rechazo). Estos parámetros son los que más precozmente se modifican de entre todos los estudiados (incluida la prueba del MEGX). Las modificaciones de sus niveles plasmáticos (en especial de la bilirrubina) deben alertar al clínico sobre la posible presencia de rechazo agudo del injerto. Es sorprendente que una prueba que requiere la extracción de 2 muestras de sangre, la infusión de lidocaína y la utilización de una técnica especial tenga una rentabilidad menor que algunas determinaciones bioquímicas más sencillas de uso rutinario (bilirrubina y GGT).

Los niveles de ASAT y ALAT presentan un descenso en sus niveles en ambos grupos. En el grupo I (con rechazo agudo), no obstante, este descenso no tiene significación estadística, circunstancia relacionable con la aparición de rechazo agudo del injerto en este grupo. En el grupo II los niveles de ASAT y ALAT disminuyen significativamente durante el período analizado

La fosfatasa alcalina se eleva significativamente en el 6° día en los pacientes con rechazo agudo; tampoco se comporta como marcador precoz del rechazo del injerto, tal y como ocurrió con la prueba del MEGX.

#### PROTOCOLO 4. PRUEBA DEL MEGX POSTRASPLANTE COMO MARCADOR DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE DURANTE EL PRIMER MES.

En esta sección se ha estudiado el valor de distintos parámetros bioquímicos relacionados con la función hepática (prueba del MEGX, bilirrubina, ASAT, ALAT, GGT, FA y la actividad de protrombina) como marcadores de la supervivencia del paciente durante el primer mes tras el trasplante hepático.

La prueba del MEGX alcanzó valores significativamente inferiores en el día 2° y 8° postrasplante en el grupo de los que fallecieron el primer mes que en el grupo II. Los pacientes que estaban vivos tras el primer mes postrasplante tenían una función hepática peor (evidenciada mediante esta prueba) en los primeros días postrasplante. Vemos con claridad que una misma prueba (prueba del MEGX) aplicada antes del trasplante no se correlaciona significativamente con la mortalidad precoz del paciente cuando se realiza en el período pretrasplante y sí cuando se lleva a cabo en el período postrasplante. Este hecho refuerza la idea de que son muchos los factores (pretrasplante, relacionados con la cirugía y postrasplante) que condicionan la supervivencia del paciente. Cuantas más etapas conozcamos de un paciente sometido a trasplante hepático mejor podremos predecir su pronóstico vital.

La actividad de protrombina en el 2 día postrasplante del grupo de los fallecidos también presentó valores significativamente inferiores ( $p=0,009$ ) que en el grupo de

los supervivientes. Vemos que la función hepática en el 2º día postrasplante (reflejada por la actividad de protrombina y la prueba del MEGX), sobre la que influyen factores pretrasplante, la cirugía y el período postrasplante inmediato, se correlaciona de manera significativa con el fallecimiento del paciente durante el primer mes postrasplante.

Los pacientes que fallecieron (con peor funcionalismo hepático) presentaron unos niveles de GGT significativamente inferiores a los de los supervivientes. Cabría pensar que para la presencia de unos niveles plasmáticos marcadamente elevados es necesaria una función hepática no excesivamente deteriorada. La constatación de esta sospecha podría ser el motivo de un estudio subsiguiente.



## **VI.- CONCLUSIONES**

Tras analizar los resultados del presente trabajo hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. Los factores pronósticos más importantes e independientes entre sí relacionados con la supervivencia precoz del paciente en nuestro estudio son una puntuación superior a 10 en la escala de Pugh, la aparición de hemorragia intraabdominal postoperatoria y la infección micótica.

2. Los factores pronóstico más importantes e independientes entre sí relacionados con la supervivencia precoz del injerto son el desarrollo de infección bacteriana, la hemorragia intraabdominal postoperatoria y los requerimientos de plasma durante la cirugía.

3. La prueba del MEGX realizada en el receptor inmediatamente antes del trasplante no se ha mostrado útil en la predicción de la supervivencia precoz del paciente con trasplante hepático.

4. La prueba del MEGX determinada durante los primeros días del postoperatorio en los pacientes con trasplante hepático no puede considerarse como un marcador precoz adecuado de los episodios de rechazo agudo del injerto.

5. Los niveles séricos de GGT y de bilirrubina pueden considerarse como marcadores precoces de los episodios de rechazo agudo del injerto.

6. La prueba del MBGX y la actividad de protrombina realizada a las 48 horas del trasplante se correlaciona de manera significativa con la supervivencia del paciente durante el primer mes postrasplante.

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

1. Starzl TE, Marchioro TL, Rowlands DT, et al. Homotransplantation of the livers in humans. Surg Gynecol Obstet 117: 659, 1963.
2. Calne RY, Rolles K, White DG, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 2: 1033, 1979.
3. McMaster P, Jurewicz WA, Gunson BK, et al. The current state of liver and pancreas transplantation. Scand Gastroenter 117. 69, 1985.
4. Druckenbrod BW, Mendenhall CL, Myre SA, et al. Effects of controlled liver injury and ethanol pretreatment on monoethylglycine xylidide formation in the rat. Pharmacology 42: 169-76, 1991
5. Scharschmidt BF. Human liver transplantation: an analysis of 819 patients from eight centers. In Thomas HC, Jones EA, Eds. Recent Advances in Hepatology. New York, Churchill Livingstone. 1986: 175.
6. Cuervas-Mons V, Barrios C, Garrido A y Albillos A. Selección del candidato. Monografía sobre trasplante hepático. Gastrum, 80: 15-19. 1992.

7. Detre KM, Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, Vaugahn WK. PITT-UNOS Liver transplant registry. Clinical Transplant 1993, Teraski, ed UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California: 9-18.
8. Bismuth H. European Liver Transplant Registry. Report 30/june, 1993.
9. Organización Nacional de Trasplantes. Evolución sde la actividad trasplantadora de órganos sólidos en España. Informe Diciembre 1993.
10. Llach J, Rimola A, Navasa M. Indicaciones y selección de candidatos para trasplante hepático. En Trasplante Hepático, V Cuervas-Mons. Ed Sandoz Pharma SAE: 11- 21.
11. Hong HQ, Yin HR, Zhu SL, Lin YT. The results of transplant liver from selected non-heart-beating cadaver donors. Hiroshima J Med Sci. 40: 87-91, 1991.
12. Cuervas-Mons V, Millán I, Gavales JS, Starzl TE and Van Thiel DH. Prognosis value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. Hepatology. 6: 922-27, 1986.

13. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, Dekker et al. Adult liver transplantation: an analysis of early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology*. 6:495-510, 1986.
14. Figeras J, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, Sabate A, Xiol J, Casais L. Resultados del trasplante hepático en adultos. Supervivencia y calidad de vida. Unidad de trasplante hepático. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona.
15. Vicente E, Sanchez V, Nuño J y Ardaiz J. Complicaciones no inmunológicas. Monografía sobre trasplante hepático. *Gastrum*. 80:37-44, 1992.
16. Frei JV. Workshop on the pathology of liver transplantation: a summary. *Transplant proc* 18 [Suppl 4]: 167. 1986.
17. Snover DC, Fresse DK, Sharp HL, et al. Liver allograft rejection. *Am J Surg Pathol* 11:1, 1987.
18. Williams JR, Vera SR, Peters TG, et al. Analysis of liver transplantation. *Hepatology* 4: 47S, 1984.
19. Esquivel CO, Jaffe R, Gordon RD, et al. Liver rejection and its differentiation from other causes of graft dysfunction. *Semin Liver Dis* 5: 369, 1985.

20. Russo PA, Yunis EJ. Subcapsular hepatic necrosis in orthotopic liver allograft. *Hepatology*. 6: 708-713, 1986.
21. Reilly JJ, Halow GM, Gerhardt AL, et al. Plasma amino acids in liver transplantation: Correlation with clinical outcome. *Surgery*. 97:263-69, 1985.
22. Fath JJ, Ascher NL, Konstantinides FN, et al. Metabolism during hepatic transplantation: Indicators of allograft function. *Surgery*. 96: 664-74, 1984.
23. McCormick SR, Baumgarten A. C-reactive protein as early predictor of liver viability after transplantation. *Lancet*. 2: 1478, 1984
24. Lohse W, Otto G, Pahlig H et al. Prognosis value of glutamyl dehydrogenase activity in clinical liver transplantation. *Transplantation*. 38: 559, 1984
25. Persson H, Karlberg I, Svensson O et al. Rapid indication of allograft function in liver transplantation. *Transplant Proc*. 19: 3545-48. 1987
26. Forster J, Greig MFX, Glynn A et al. Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant Proc*. 21: 3356-57. 1989.



27. Greig PD, Wolf GM, Abecassis M et al. Transplant proc. 21: 2385. 1989.
28. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ et al. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. Hepatology.14:1054-62. 1991
29. Yanaga K, Makowka L, Shimada M et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: Assessment of blood flow measurement in allograft. Clin transplantation. 3: 184-189. 1989
30. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW, et al. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. Transplantation. 40: 667-71. 1985.
31. Starzl TE, ed. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders: 1- 545. 1969.
32. Calne R, ed. Liver transplantation: The Cambridge/King's College Hospital experience. Orlando, Fla: Grune and Stratton: 3-540. 1987
33. Vierling JM, Howell CDH. Desaparición de los conductos biliares: Mecanismos inmunológicos. Hospital Practice (ed. esp.). 6: 9-23. 1991

34. Russo PA, Yunis EJ, . Subcapsular hepatic necrosis in orthotopic liver allografts. *Hepatology*. 6:708. 1986
35. Carithers RL, Fairman R, Mendez-Picon G, et al. Postoperative care. En *Transplantation of the liver*. Zakim D (ed). *Current topics in Gastroenterology*. Elsevier, New York. Capítulo 5: 111- 142. 1988.
36. Cosinii AB. Update on liver transplantation. *Transplant proc*. 23:2083-90. 1991.
37. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 2:614-36. 1982.
38. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, et al. Complications of venous reconstruction in humans orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 205:404-14. 1987.
39. Starzl TE, Demetris AJ and Van Thiel D. Liver transplantation. *NEJM*. 321:1014-1022. 1989.
40. Rubin RH. Infectious diseases problems. En: *Currents topics in gastroenterology*. Zakim D (ed). Elsevier, New York :279-308. 1988.

41. Demetris AJ, Lasky S, Van Thiel D, et al. Pathology of transplantation; a review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with cyclosporine/steroid regimen. Am J Pathol. 118: 151-161. 1985.
42. Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, et al. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. Transplantation. 36:259-267. 1983
43. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation. 40:347-353. 1985
44. Jarrell BE, Moritz MJ and Radomski J. Cyclosporine. En Transplantation of the liver. Zakim D (Ed). Current topics in gastroenterology. Elsevier, New York. Capítulo 9:249-278. 1988
45. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al. Liver allograft rejection: An analysis of the use of biopsy in determining the outcome of rejection. Am J Surg Pathol. 11:1-10.1987.
46. Snover DC, Sibley RK, Freese DK, et al. Orthopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial biopsies from 17 patients with specific reference to the diagnostic features and natural history of rejection. Hepatology. 4: 1212-1222. 1984.

47. Williams JW, Peters TG, Vera SR, et al. Biopsy-derived immunosuppression following hepatic transplantation in man. Transplantation. 39:589-596. 1985.
48. V Cuervas-Mons, C Barrios, A Garrido y cols. Rechazo del injerto. Monografía sobre trasplante hepático. Gastrum, 80:45-51. 1992
49. Munn SR, Tominaga S, Perkins JD, et al. Increasing peripheral T lymphocyte counts predicts rejection in human orthotopic liver allograft. Transplant proc. 20: Suppl:674-5. 1988.
50. Foster PF, Sankary HN, Hart M, et al. Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. Transplantation. 47:72-4. 1989.
51. Russell AS. Cell-mediated immunity to herpes simplex virus in man. J Infect Dis. 129: 142-6. 1974.
52. Sanchez Turrión V, Cuervas-Mons V. Transplante hepático. En V Cuervas-Mons y JL del Castillo-Olivares. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. ed Aran: 255-280. 1994.
53. Bismuth H. European Liver Transplant Registry. Report 30/june, 1991.

54. Shaw BW, Wood RP, Gordon RD, et al. Influence of selected patients variables and operative blood loss on six-month survival following livrt transplantation. Seminars in Liver Diseases. 5:385-93. 1985.
55. Barroso E, Gore SM, White DJG, et al. Analysis of risk factors in liver transplantation. Transplant Proc.18:1210-1212. 1986.
56. Starlz TE and Demetris J. Candidancy, original disease and outcome, in liver transplantation, TE Starlz and J Demetris eds. Year Book Medical Publishers:119-30. 1990
57. Adam A, Azoulay D, Astarcioglu I, et al. Reliability of the MEGX test in selection of liver grafts. Transplant Proc. 23: 2470-71. 1991
58. Roberts MS, Pinson CW, Karlson C, et al. Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: A multistage analysis. Transplantation proc. 21: 2439-42. 1989.
59. Oellerich M, Raude E, Burdelski, et al. Monoethylglycinexilidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. J Clin Chem Biochem. 25:845-53. 1987

60. Southworth JL, McKusic VA, Pierce EC, et al. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization: complete recovery of a patient after 45 minutes. JAMA. 143:717-720-1950;
61. Lie KI, Wellens HJ, Van Capelle FJ, et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. N Eng J Med. 25:1324-26. 1974
62. Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ, et al. Pharmacokinetics of lidocaine in man. Clin Pharm Ther. 12:105-116. 1971
63. Stargel WW. Lidocaine in a textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. WJ Taylor and MH Diers-Caviness eds. Abbott laboratories, Irving, Tx:109-123. 1988.
64. Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and secretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. J Pharmacol Exp Ther. 180:454-563. 1972.
65. Huet M, LeLorier J, Pomier CT, et al. Bioavailability of lidocaine in normal volunteers and cirrhotic patients. Clin Pharm Ther. 25:229-230. 1979.
66. Rowland M, Thomson PD, Guichard A, et al. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. Ann N Y Acad Sci. 179:383-398. 1971.

67. Wyman MG, Lalka D, Hammersmith L, et al. Multiple bolus technique for lidocaine administration during the first hours of a myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 41:313-317. 1978.
68. Pieper JA and Rodman JH. Lidocaine. In Evans, Ed *Applied Pharmacokinetics*, MacMillan, Spokane WA: 630-681. 1986.
69. Thomson AH, Elliott HL, Kelman AW, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine and MEGX in healthy subjects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 15:101-15. 1987.
70. Schroeder TJ, Pesce AJ, Ryckman FC, et al. Monografía MEGX. Prueba de función hepática. Abbott científica SA. División Diagnóstico:8. 1990.
71. Conrad KA, Byers JM, Finley PR, et al. Lidocaine elimination: effects of metoprolol and of propranolol. *Clin Pharmacol Ther.* 33:133-8. 1983.
72. Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, et al. Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med.* 96:592-4. 1982.
73. Puurunen J, Solaniemi E, Pelkonen O, et al. Effect of cimetidine on microsomal drug metabolism in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 18:185. 1980.

74. Takata T. Effect of dopamine on lidocaine metabolism in patients after partial liver resection; a pharmacokinetic analysis. *Magui*. 38:357-65. 1989.
75. Druckenbrod RW, Mendenhall CL, Myre SA, et al. Effects of controlled liver injury and preteatment with ethanol on MEGX formation in rat. *Pharmacology*. in press.
76. Brodie MJ, Boobis AR, Bulpitt CJ, et al. Influence of liver disease and enviromental factors on hepatic monooxygenase activity in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*. 20:39-46. 1988.
77. Denson DD. Lidocaine in methods in clinical chemistry. Pesce AJ and Kaplan Eds., The Mosby co., St Louis MO:911-916. 1987.
78. Littlefield M, Kolaczowski L, Wang P, et al. MEGX determined by fluorescence polarization immunoassay as a liver function test. *Clin Chem*. 34:1159. 1988
79. Oda Y, Imaoka S, Nakahira Y, et al. Metabolism of lidocaine by purified rat liver microsomal cytochrome p-450 isozymes. *Biochem Pharmacol*. 38:4439-44. 1989.
80. Yamane J. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolites in dog. Comparison between normal and CC14-induced hepatic lesion. *Nichidai Koko Kagaku*. 15:183-95. 1989



81. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FG, et al. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome p450IIIA4. Clin Pharmacol Ther. 46:521-7. 1989
82. Burdeski M, Oellerich M, Lamesch P, et al. Evaluation of quantitative liver function tests in liver donors. Transplant Proc.19:3838-3839. 1987
83. Oellerich M, Burdelski M, Lautz Hu, et al. Prognostic value of the MEGX liver function test in transplant candidates. Clin Chem. 35:1135. 1989.
84. Ollerich M, Ringe B, Gubernatis G, et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-trasplant liver function. The Lancet. March: 640-2. 1989.
85. Burdelski M, Oellerich M, Bornscheuer A, et al. Donor rating in human liver transplantation: correlation of oxygen consumption after revascularization with MEGX formation in donors. Transplant proc. 21: 2392-93. 1989.
86. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. Therapeutic Drug Monitoring. 12: 219-226. 1990.

87. Kawasaki S, Sugiyama Y, Iga T, et al. Hepatic clearance of antipyrine, indocyanine green, and galactosa in normal subjects and in patients with chronic liver disease. Clin Pharm Ther. 44:217-224. 1988.
88. Thodoussi A, et al. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. Gut.23: 75. 1982.
89. Setchell KDR, Welsh MB, Klooster MJ, et al. Rapid high performance liquid chromatography assay for salivary and serum caffeine following an oral load. An indicator of liver function. J Chromat. 385:267-274. 1987
90. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. Hepatology. 14: 1029-34. 1991
91. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. Transplantation. 51:801-6. 1991.
92. Schroeder TJ, Gremse DA, Mansour AW, et al. Lidocaine metabolism as an index of liver function in hepatic transplant donors and recipients. Transplant Proc. 21:2299-301. 1989

93. Schroeder TJ, Ryckman FC, Harden E, et al. A novel approach to the diagnosis of acute rejection in pediatric liver allograft recipients. en Monoethylglycinexylidide abstracts: 8. Abbott Diagnostics. A division of Abbott Laboratories. 1989.
94. O'Graddy JG, Alexander GJM, Haayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 97:439-445. 1989.
95. Starzl TE, Hakala T, Shaw WBJ, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet. 158:223-230. 1984
96. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel OH, et al. Evolution of liver transplantation. Hepatology. 2:614-636. 1982
97. Sidney Siegel. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Editorial Trillas. 1970.
98. Matthews DE, Farewell VT. Estadística Médica. Aplicación e interpretación. Salvat Ediciones SA. 1990.
99. Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, et al. Medical aspects of liver transplantation. Hepatology. 4:795-835. 1984

100. Anónimo. Liver Transplantation: Consensus Conference. JAMA. 250:2961-64.
101. Gremse DA, A-Kader HH, Schroeder TJ, et al. Assesement of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children. Hepatology 12:565-69. 1990.
102. Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of liver cancer. New York, Marcel Dekker, Inc. 1986:477.
103. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, et al. Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg. 202: 401. 1985.
104. Plotkin SA, Michelson S, Alford CA, et al. The pathogenesis and prevention of human cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis. 3: 67-74. 1985.
105. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. Lancet. 2: 1129. 1981.
106. Van Thiel DH, Udani M, Schade RR, et al. Prognosis value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation. Hepatology. 5:862-66. 1985.
107. Sheil AGR, Thompson JF, McCaughan SFA, et al. Determinants of successful liver transplantation. Transplant Proc. 22:2144-45. 1990.

108. Haagsma EB, Klompmaker IJ, Grand J, et al. Herpes virus infections after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. X19: 4054-4056. 1987.
109. Reding R, Feyaerts A, de Ville de Goyet J, et al. Early graft loss after liver transplantation: Etiology, chronology, and prognosis.
110. Ho M: Infections in liver transplants recipients. En Hepatic transplantation. Anesthetic and perioperative manegement. PM Winter, YG Kangs eds. Preager, New York :22.1986.
111. Avolis AV, Agues S, Magalini SC. Quantification of liver damage and prediction of 1-year survival after liver transplantation by a multifactorial "Recovery Score". Transplant Proc. 25:1868-9. 1993
112. Downing A, Cottam S, Berad C and Potter D. Gastric mucosal pH predicts major morbidity following orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 25:1804. 1993.
113. Ghent CN. The liver transplant candidate. Assesement and followup. En Transplantation of the liver. Zakim D (ed). Current topics in gastroenterology. Elsevier, New York. Capítulo 3: 59-88. 1988.

114. Groh J, Welte M, Crerhard B, et al. Value of total body oxygen consumption as a parameter of graft function after liver transplantation. Transplant Proc. 24:2696-8. 1992

115. Forster J, Greig PD, Glynn MFX. Predictors of Graft Function Following Liver Transplantation. Trasplant Proc. 21: 3356-57. 1989.

116. Mimeault R, Grant D, Ghent C, et al. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 21:3355. 1989.

117. Makowka l, Gordon RD, Todo S, et al. Transplant Today. 9:2378. 1987.

118. Cazzlo Engelman. Stepwise Logistic Regresion. (PLR). BMDP Statistical Software. 1985.